

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平9-512275

(43) 公表日 平成9年(1997)12月9日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I
C 0 7 C 311/21		7419-4H	C 0 7 C 311/21
A 6 1 K 31/18		9455-4C	A 6 1 K 31/18
31/275	A C J	9455-4C	31/275 A C J
31/41	A A K	9454-4C	31/41 A A K
31/42	A D N	9454-4C	31/42 A D N

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 122 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平7-527797
 (86) (22) 出願日 平成7年(1995)4月21日
 (85) 翻訳文提出日 平成8年(1996)10月25日
 (86) 国際出願番号 P C T / U S 9 5 / 0 4 9 5 6
 (87) 国際公開番号 W O 9 5 / 2 9 1 5 9
 (87) 国際公開日 平成7年(1995)11月2日
 (31) 優先権主張番号 2 3 3, 1 6 6
 (32) 優先日 1994年4月26日
 (33) 優先権主張国 米国 (U S)
 (31) 優先権主張番号 4 0 4, 5 6 5
 (32) 優先日 1995年3月21日
 (33) 優先権主張国 米国 (U S)

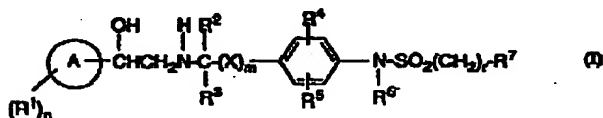
(71) 出願人 メルク エンド カンパニー インコーポ
 レーテッド
 アメリカ合衆国、ニュージャージー
 07065、ローウエイ、イースト リンカー
 ン アヴェニュー 126
 (72) 発明者 フイツシャー、マイケル・エイチ
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・
 07065、ローウエイ、イースト・リンカー
 ン・アベニュー・126
 (74) 代理人 弁理士 川口 義雄 (外3名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 糖尿病および肥満の治療のための選択的 β_2 下3▼作用物質としての置換スルホンアミド

(57) 【要約】

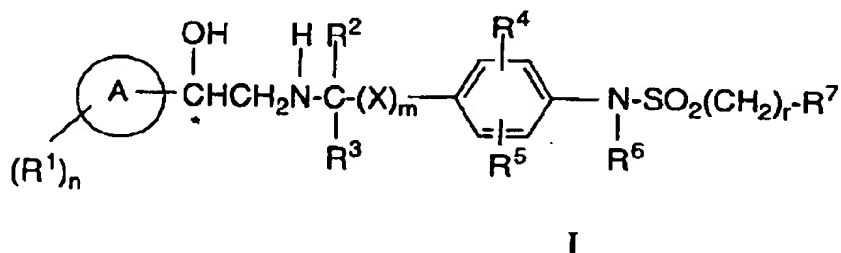
めの組成物および方法の使用も含まれる。



式 (I) で示される置換スルホンアミドは、 β_1 および β_2 アドレナリン受容体活性を殆ど持たない選択的 β_3 アドレナリン受容体作用物質であり、化合物そのものは細胞内のエネルギー消費および脂肪分解を増加させることができる。すなわちこの化合物はタイプ II 糖尿病および肥満の治療において高い活性を有する。この化合物は、トリグリセリド値およびコレステロール値の低下、高密度リポ蛋白値の上昇、または腸の運動性の低下にも用いることができる。さらに、この化合物は神経性炎症の軽減のためにまたは抗うつ薬として使用することができる。この化合物は、アミノアルキルフェニルスルホンアミドを適当に置換されたエポキシドとカップリングさせることにより製造される。糖尿病および肥満の治療、トリグリセリド値およびコレステロール値の低下、高密度リポ蛋白値の上昇、または腸の運動性の増加のた

【特許請求の範囲】

1. 下記式 I で示される化合物または薬学的に許容できるその塩：



(式中、

n は、0～5；

m は、0または1；

r は、0～3；

A は、

(1) 酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環、

(2) 酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環に縮合しているベンゼン環、

(3) 酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環に縮合している、酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環、

(4) フェニル、または

(5) C₃～C₈シクロアルキル環に縮合しているベンゼン環；

R¹は、

(1) ヒドロキシ、

(2) オキシ、

(3) ハロゲン、

(4) シアノ、

(5) NR⁸R⁸、

(6) SR⁸、

(7) トリフルオロメチル、

(8) $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、

(9) OR^8 、

(10) SO_2R^9 、

(11) $OCOR^9$ 、

(12) NR^8COR^9 、

(13) COR^9 、

(14) $NR^8SO_2R^9$ 、

(15) $NR^8CO_2R^8$ 、または

(16) ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、 NR^8R^8 、 SR^8 、トリフルオロメチル、 OR^8 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、フェニル、 NR^8COR^9 、 COR^9 、 SO_2R^9 、 $OCOR^9$ 、 $NR^8SO_2R^9$ または $NR^8CO_2R^8$ により置換されている
 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル；

R^2 および R^3 は、独立して、

(1) 水素、

(2) $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、または

(3) ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシおよびハロゲンから選択される1～4個の置換基を有する $C_1 \sim C_{10}$ アルキル；

Xは、

(1) $-CH_2-$ 、

(2) $-CH_2-CH_2-$ 、

(3) $-CH=CH-$ 、または

(4) $-CH_2O-$ ；

R^4 および R^5 は、独立して、

(1) 水素、

(2) $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、

(3) ハロゲン、

- (4) NHR^8 、
- (5) OR^8 、
- (6) SO_2R^9 、または
- (7) $\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^9$ ；

R^6 は、

- (1) 水素、または
- (2) $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル；

R^7 は、 $\text{Z}-(\text{R}^{1a})_n$ ；

R^{1a} は、

- (1) R^1 、ただしAがフェニルするとき R^{1a} は $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキルでない、
- (2) $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル、
- (3) R^8 、 NR^8R^8 、 OR^8 、 SR^8 およびハロゲンから独立して選択される4個までの基により置換されているか若しくは未置換のフェニル、または

(4) オキソ、 R^8 、 NR^8R^8 、 OR^8 、 SR^8 およびハロゲンから独立して選択される4個までの基により置換されているか若しくは未置換の、酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環；
 Z は、

- (1) フェニル、
- (2) ナフチル、
- (3) 酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環、

(4) $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル環に縮合しているベンゼン環、
(5) 酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環に縮合しているベンゼン環、

(6) 酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環に縮合している、酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環、または

- (7) $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル環に縮合している、酸素、硫黄および窒素から

選択される1～4個のヘテロ原子を有する

5または6員ヘテロ環；

R^8 は、

(1) 水素、

(2) $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、

(3) $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、

(4) ハロゲン、ニトロ、オキソ、 $NR^{10}R^{10}$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルチオ、ならびに、ヒドロキシ、ハロゲン、 CO_2H 、 $CO_2-C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $SO_2-C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシおよび1～3個のハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルまたは $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシにより任意に置換されているZから選択される1～4個の置換基を有する $C_1 \sim C_{10}$ アルキルから選択される1～4個の置換基を任意に有するZ、

(5) ヒドロキシ、ハロゲン、 CO_2H 、 $CO_2-C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $SO_2-C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルおよび1～4個のハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルまたは $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシにより任意に置換されているZから選択される1～

4個の置換基を有する $C_1 \sim C_{10}$ アルキル；

R^9 は、

(1) R^8 、または

(2) NR^8R^8 ；および

R^{10} は、

(1) $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、または

(2) 二つの R^{10} 基が結合しているNと一緒になって $C_1 \sim C_{10}$ アルキルにより任意に置換されている5または6員環を形成している、二つの R^{10} 基；
(を表す。))。

2. nは、0～3；

mは、1；

rは、0～2；

Aは、フェニルまたは、1～4個の窒素原子を有する5または6員ヘテロ環；

Xは、 $-\text{CH}_2-$ ；

R¹は、

(1) ヒドロキシ、

(2) ハロゲン、

(3) シアノ、

(4) トリフルオロメチル、

(5) NR^8R^8 、

(6) $\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$ 、

(7) NR^8COR^9 、

(8) $\text{NR}^8\text{CO}_2\text{R}^8$ 、または

(16) ヒドロキシにより任意に置換されている $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル；

R²およびR³は、独立して、

(1) 水素、または

(2) メチル；

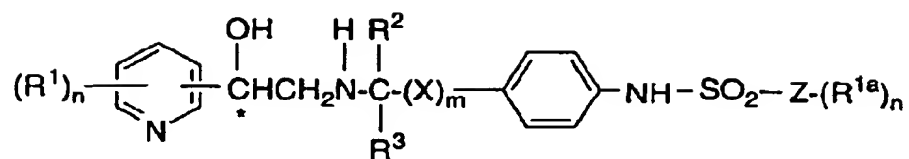
R⁴、R⁵およびR⁶は、各々水素；

R⁷は、 $\text{Z}-(\text{R}^{1a})_n$ ；および

R⁸、R⁹、ZおよびR^{1a}は、請求項1の定義の通り、

R¹がR^{1a}の定義の一部の場合、R^{1a}は請求項1に定義された意味を有する請求項1記載の化合物。

3. 式Iaにより示される請求項1に記載の化合物：

**Ia**

(ここで、

n は、0～3；

m は、1；

R^1 は、

(1) ハロゲン、または

(2) NR^8R^8 ；

R^2 、 R^3 は独立して水素またはメチル；

R^{1a} は、

(1) ハロゲン、

(2) $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル、

(3) NR^8R^8 、

(4) NR^8COR^9 、

(5) $\text{NR}^8\text{CO}_2\text{R}^9$ 、

(6) COR^9

(7) OCOR^9 、または

(8) オキソ、ハロゲン、 R^9 、 NR^8R^8 、 OR^9 および SR^9 から独立して選択される4個までの基により置換されているか若しくは未置換の、酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環；

Z は、

(1) フェニル、

(2) ナフチル、

(3) 酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環、

(4) 酸素、硫黄および窒素から選択される1～3個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環に縮合しているベンゼン環、

(5) $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル環に縮合している、酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環；

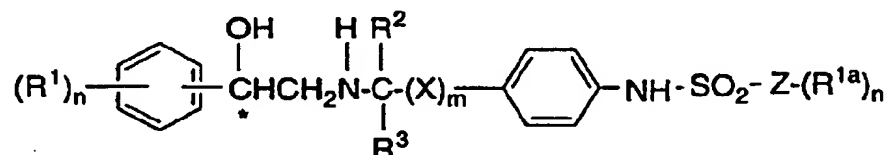
Xは、 $-CH_2-$ ；および

R^8 および R^9 は、請求項1の定義の通り。）。)

4. R^2 および R^3 が各々水素である請求項3に記載の化合

物。

5. 式I bで示される請求項1に記載の化合物：



Ib

(式中、

n は、0～3；

m は、1；

R^1 は、

- (1) ヒドロキシ、
- (2) シアノ、
- (3) NR^8R^8 、または
- (4) ハロゲン；

R^{1a} は、

- (1) ハロゲン、
- (2) NR^8R^8 、
- (3) NR^8COR^9 、
- (4) $NR^8CO_2R^8$ 、

(5) OCOR^9 、または

(6) オキシ、ハロゲン、 R^8 、 NR^8R^8 、 OR^9 および SR^8 から独立して選択される4個までの基により置換されているか若しくは未置換の、酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環；
Zは、

(1) フェニル、

(2) ナフチル、または

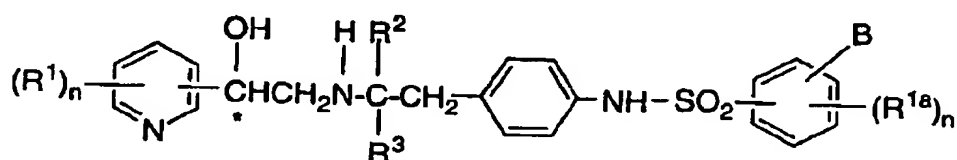
(3) 酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環に縮合しているベンゼン環；

Xは、 $-\text{CH}_2-$ ；および

R^2 および R^3 は、独立して水素またはメチル；

を表す。))。

6. 式I dで示される請求項1に記載の化合物：



Id

(式中、

nは、0または1；

R^1 は、 NR^8R^8 ；

R^2 および R^3 は、独立して、

(1) 水素、または

(2) メチル；

Bは、

(1) 水素、

(2) ベンゼン環に縮合してナフチルを形成しているベンゼン、または

(3) ベンゼン環に縮合している、酸素、硫黄および窒素から選択される1～

4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環；

R^{1a} は、

(1) 水素

(2) $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、

(3) NR^8R^8 、

(4) NR^8COR^9 、

(5) $NR^8CO_2R^8$ 、

(6) COR^9 、または

(7) オキソ、 R^8 、 SR^8 、 OR^8 および NR^8R^8 から独立して選択される4個までの基により置換されているか若しくは未置換の、酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環；Bとベンゼン環とが縮合環を形成しているとき R^{1a} はいずれかの環に結合している；

R^8 は、

(1) 水素、

(2) $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、

(3) ニトロ、オキソおよび $NR^{10}R^{10}$ から選択される1～4個の置換基を任意に有するZ、または

(5) ヒドロキシ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルおよびZから選択される1～4個の置換基

を有する $C_1 \sim C_{10}$ アルキル（ここでZは、1～4個のハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルまたは $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシにより置換されていてもよい）、

R^9 は、

(1) R^8 、または

(2) NR^8R^8 ；

R^{10} は、

(1) $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、または

(2) 二つの R^{10} 基が結合しているNと一緒にあって、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルに

より任意に置換されている5または6員環を形成している、二つのR¹⁰基；および

Zは、

(1) フェニル、

(2) 酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環、

(3) 酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環に縮合しているベンゼン環、

(4) C₃～C₈シクロアルキル環に縮合している、酸素、

硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環；

を表す。) 。

7. 下記群から選択される請求項1に記載の化合物：

N- [4- [2- [(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル) アミノ] エチル] フェニル] -4-ヨードベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル) アミノ] エチル] フェニル] -2-ナフタレンスルホンアミド、

N- [4- [2- [(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル) アミノ] エチル] フェニル] -3-キノリンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (4-アミノ-3, 5-ジクロロフェニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4- (ヘキシルアミノカルボニルアミド) ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (4-アミノ-3, 5-ジクロロフェニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -1- [(オクチルアミノ) カルボニル] -5-インドリンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (4-アミノ-3, 5-ジクロロフェニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4- (3-ヘキシル-2-イミ

ダゾリドン-1-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(4-アミノ-3,5-ジクロロフェニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-(3-オクチル-2-イミダゾリドン-1-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-ヨードベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-シアノフェニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-(ヘキシルアミノカルボニルアミノ) ベンゼンスルホンアミド、およびN-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-シアノフェニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -3-キノリンス

ルホンアミド。

8. 下記群から選択される請求項1に記載の化合物：

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(6-アミノピリジン-3-イル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-(ヘキシルアミノカルボニルアミノ) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(6-アミノピリジン-3-イル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-ヨードベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(6-アミノピリジン-3-イル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(6-アミノピリジン-3-イル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -2-ナフタレンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(6-アミノピリジン-3-イル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -3-キノリンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(6-アミノピリジン-3-イル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -5-

ベンズイソオキサゾールスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (6-アミノピリジン-3-イル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4- [(ヘキシルメチルアミノカルボニル) アミノ] ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (6-アミノピリジン-3-イル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4- [(ジメチルアミノカルボニル) アミノ] ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (6-アミノピリジン-3-イル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4- (3-ヘキシル-2-イミダゾリドン-1-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4- (ヘキシルアミノカルボニルアミノ) ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-イソプロピルベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -2-ナフタレンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -3-キノリンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4- [(ヘキシルメチルアミノカルボニル) アミノ] ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4- (3-ヘキシル-2-イミダゾリドン-1-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-ヨードベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ

〕エチル〕フェニル〕-4-[3-(3-シクロペンチルプロピル)-2-イミダゾリドン-1-イル]ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[〔2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル〕アミノ〕エチル〕フェニル]-4-(3-オクチル-2-イミダゾリジノン-1-イル)ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[〔2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル〕アミノ〕エチル〕フェニル]-4-(3-ヘキシル-2-イミダゾロン-1-イル)ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[〔2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル〕アミノ〕エチル〕フェニル]-4-(3-オクチル-2-イミダゾロン-1-イル)ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[〔2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル〕アミノ〕エチル〕フェニル]-4-[3-(3-シクロペンチルプロピル)-2-イミダゾロン-1-イル]ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[〔2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル〕アミノ〕エチル〕フェニル]-1-(4-オクチルチアゾール-2-イル)-5-インドリンスルホンアミド、

N-[4-[2-[〔2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル〕アミノ〕エチル〕フェニル]-4-(5-ペンチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-3-イル)ベンゼンスル

ホンアミド、

N-[4-[2-[〔2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル〕アミノ〕エチル〕フェニル]-4-(5-ヘキシル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[〔2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル〕アミノ〕エチル〕フェニル]-4-(5-ヘプチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4- (5-オクチル- [1, 2, 4] -オキサジアゾール-3-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4- [5- (2-シクロペンチルエチル) - [1, 2,
4] -オキサジアゾール-3-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4- [5- (3-シク

ロペンチルプロピル) - [1, 2, 4] -オキサジアゾール-3-イル] ベンゼ
ンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4- (2-ペンチルオキサゾール-5-イル) ベンゼン
スルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4- (2-ヘキシルオキサゾール-5-イル) ベンゼン
スルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4- (2-ヘプチルオキサゾール-5-イル) ベンゼン
スルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4- (2-オクチルオキサゾール-5-イル) ベンゼン
スルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4- [2- (2-シクロペンチルエチル) オキサゾール
-5-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル)

エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4- [2- (3-シクロペンチルプロピ

ル) オキサゾール-5-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4-(4-ヘキシル-5-テトラゾロン-1-イル) ベ
ンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4-(4-オクチル-5-テトラゾロン-1-イル) ベ
ンゼンスルホンアミド、および

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4-[(3-シクロペンチルプロピル) -5-テトラゾ
ロン-1-イル] ベンゼンスルホンアミド。

9. 不活性キャリアおよび請求項1の化合物の有効量を含んでなる、糖尿病も
しくは肥満の治療、トリグリセリド値もしくはコレステロール値の低下、高密度
リポ蛋白値の上昇、腸の運動性の低下、神経性炎症の軽減、うつ病の治療、また
は、胃腸疾患の治療のための組成物。

【発明の詳細な説明】糖尿病および肥満の治療のための選択的 β_3 作用物質としての置換スルホンアミド発明の背景

β -アドレナリン受容体は、1967年から β_1 と β_2 とに更に分類されている。心拍数の増加は β_1 受容体の刺激による主な結果であり、気管支拡張および平滑筋弛緩は典型的に β_2 の刺激により生じる。脂肪細胞リポリシスは当初は単に β_1 が関与するプロセスであると考えられていた。しかしながら、より最近の結果は受容体関与リポリシスが自然界においては非典型的であることを示している。これら非典型的受容体は、以後 β_3 アドレナリン受容体と呼ぶが、白色および褐色脂肪細胞の両方の細胞表面で見つかり、これら脂肪細胞は刺激されるとリポリシス（脂肪の分解）とエネルギー消費の両方が促進される。

この分野の初期の開発により、心房心拍数（ β_1 ）および気管弛緩（ β_2 ）の刺激のためよりもリポリシス（ β_3 活性）の刺激のためにより高い作用物質活性を有する化合物が製造された。アインスワース（A i n s w o r t h）らの米国特許第4, 478, 849号および同第4, 396, 627号に開示

されているこれらの初期の開発は、フェニルエタノールアミンの誘導体に関するものである。

そのような β_3 アドレナリン受容体への選択性により、抗肥満薬として強力な活性を有する種類の化合物を作ることができた。さらに、これらの化合物は、インシュリン非依存性糖尿病の動物モデルにおいて抗過血糖作用を示すことが報告されている。

β_3 作用物質を用いる慢性病の治療における主な欠点は、他の β 受容体が刺激され、それに伴って発現する副作用の可能性である。最も起こりそうな副作用には、筋肉の振戦（ β_2 ）および心拍数増加（ β_1 ）が含まれる。これらフェニルエタノールアミン誘導体は確かに幾分の β_3 選択性を有するが、この種の副作用が実験を志願した人において観察されている。これら副作用が部分的 β_1 および／または β_2 作用から生じることを予想するのは妥当である。

この分野のより最近の開発が、アインスワースらの米国特許第5, 153, 210号、コールケット (C a u l k e t t) らの米国特許第4, 999, 377号、アリグ (A l i g) らの米国特許第5, 017, 619号、レカウント (L e c o u

n t) らの欧州特許427480およびブルーム (B l o o m) らの欧州特許455006に開示されている。

これらのより最近の開発は β_1 および β_2 活性より高い β_3 選択性を有する化合物に向けられているが、この選択性を試験動物としてげっ歯目、特にラットを用いて調べた。これらのアッセイにより調べられる最も選択性の高い化合物でさえ、その化合物をヒトにおいて試験したときに残留 β_1 および β_2 作用物質活性による副作用の兆しをなお示すので、げっ歯目が、人の β_3 選択性の予想のための優れたモデルではないことが明らかになった。

近年、ヒトにおいて予想され得る効果をより正確に予想するアッセイが開発された。これらのアッセイは、チャイニーズハムスターの卵巣細胞において発現させたクローニングされたヒト β_3 受容体を利用する。エモリン (E m o r i n e) らのScience, 1989年版, 245巻, 1118~1121頁およびリゲット (L i g g e t t) のMol. Pharmacol, 1992年版, 42巻, 634~637頁を参照されたい。培養細胞への種々の化合物の作用物質および拮抗物質としての効果は、それらの化合物のヒトにおける抗肥満および

抗糖尿病効果を示す。

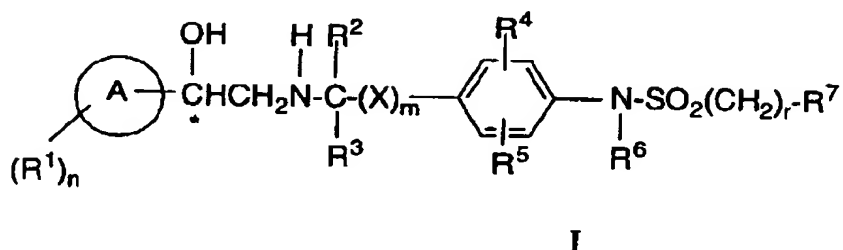
発明の要約

本発明は、抗肥満および抗糖尿病化合物として有用な置換スルホンアミドに関するものである。すなわち、本発明の目的はそのような化合物を記載することにある。さらなる目的は、その置換スルホンアミドの特に好ましい構造異性体を記載することにある。なおさらなる目的は、そのような化合物の製造方法を記載することにある。もう一つの目的は、それらの化合物を活性成分として用いる組成物および方法を記載することにある。さらなる目的は、以下の記載を読むことに

より明らかになる。

発明の記載

本発明は、下記式 I で示される化合物または薬学的に許容できるその塩を提供する：



(式中、

n は、0～5；

m は、0または1；

r は、0～3；

A は、

(1) 酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環、

(2) 酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環に縮合しているベンゼン環、

(3) 酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環に縮合している、酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環、

(4) フェニル、または

(5) C₃～C₈シクロアルキル環に縮合しているベンゼン環；

R¹は、

(1) ヒドロキシ、

(2) オキシ、

(3) ハロゲン、

- (4) シアノ、
- (5) NR^8R^8 、
- (6) SR^8 、
- (7) トリフルオロメチル、
- (8) $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル、
- (9) OR^8 、
- (10) SO_2R^9 、
- (11) OCOR^9 、
- (12) NR^8COR^9 、
- (13) COR^9 、
- (14) $\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$ 、
- (15) $\text{NR}^8\text{CO}_2\text{R}^8$ 、または

(16) ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、 NR^8R^8 、 SR^8 、トリフルオロメチル、 OR^8 、 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル、フェニル、 NR^8COR^9 、 COR^9 、 SO_2R^9 、 OCOR^9 、 $\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$ または $\text{NR}^8\text{CO}_2\text{R}^8$ により置換されている $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル；

R^2 および R^3 は、独立して、

- (1) 水素、
- (2) $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル、または
- (3) ヒドロキシ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルコキシおよびハロゲンから選択される1～4個の置換基を有する $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル；

Xは、

- (1) $-\text{CH}_2-$ 、
- (2) $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、
- (3) $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、または
- (4) $-\text{CH}_2\text{O}-$ ；

R^4 および R^5 は、独立して、

- (1) 水素、

(2) $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、

(3) ハロゲン、

(4) NHR^8 、

(5) OR^8 、

(6) SO_2R^9 、または

(7) $NHSO_2R^9$;

R^6 は、

(1) 水素、または

(2) $C_1 \sim C_{10}$ アルキル;

R^7 は、 $Z - (R^{10})_n$;

R^{1a} は、

(1) R^1 、ただしAがフェニルするとき R^{1a} は $C_1 \sim C_{10}$ アルキルでない、

(2) $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、

(3) R^8 、 NR^8R^8 、 OR^8 、 SR^8 およびハロゲンから独立して選択される4個までの基により置換されているか若しくは未置換のフェニル、または

(4) オキソ、 R^8 、 NR^8R^8 、 OR^8 、 SR^8 およびハロゲンから独立して選択される4個までの基により置換されているか若しくは未置換の、酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環;
Zは、

(1) フェニル、

(2) ナフチル、

(3) 酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環、

(4) $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル環に縮合しているベンゼン

環、

(5) 酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環に縮合しているベンゼン環、

(6) 酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環に縮合している、酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環、または

(7) $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル環に縮合している、酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環；

R^8 は、

- (1) 水素、
- (2) $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、
- (3) $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、
- (4) ハロゲン、ニトロ、オキソ、 $NR^{10}R^{10}$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルチオ、ならびに、ヒドロキシ、ハロゲン、 CO_2H 、 $CO_2-C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $SO_2-C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シク

ロアルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシおよび1～3個のハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルまたは $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシにより任意に置換されているZから選択される1～4個の置換基を有する $C_1 \sim C_{10}$ アルキルから選択される1～4個の置換基を任意に有するZ；

(5) ヒドロキシ、ハロゲン、 CO_2H 、 $CO_2-C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $SO_2-C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルおよび1～4個のハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルまたは $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシにより任意に置換されているZから選択される1～4個の置換基を有する $C_1 \sim C_{10}$ アルキル；

R^9 は、

- (1) R^8 、または
- (2) NR^8R^8 ；および

R^{10} は、

- (1) $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、または
- (2) 二つの R^{10} 基が結合しているNと一緒にあって $C_1 \sim C_{10}$ アルキルにより任意に置換されている5または6員環を形成している、二つの R^{10} 基とそれら

;

を表す。))。

本発明の一つの態様において、Aは、酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環、酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環に縮合しているベンゼン環、または、酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環に縮合している酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環である。

本発明のもう一つの態様において、Aは、C₃～C₈シクロアルキル環に縮合しているフェニルまたはベンゼンである。

本発明の好ましい化合物は、前記構造式Iにおいて、

R²およびR³が水素またはメチル；

Xが-CH₂-；

nが0～3、

mが1；

rが0～2、および

R⁴、R⁵およびR⁶が水素；

である化合物である。

本発明の他の好ましい化合物は、前記構造式Iにおいて、

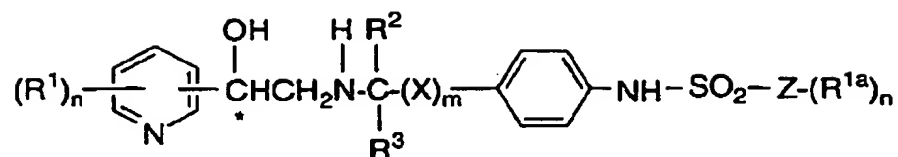
Aが、窒素および硫黄から選択される1または2個のヘテロ原子を有する6員ヘテロ環またはフェニル；

R¹が、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、NR⁸R⁸、NR⁸SO₂R⁹、NR⁸COR⁹、NR⁸CO₂R⁸、またはヒドロキシにより任意に置換されているC₁～C₆アルキル；および

rが、0または2

である化合物である。

より好ましい化合物は下記式I aにより示される：



Ia

(式中、

n は、0～3；

m は、1；

R^1 は、

(1) 水素、または

(2) NR^8R^8 ；

R^2 、 R^3 は、独立してハロゲンまたはメチル、

R^{1a} は、

(1) ハロゲン、

(2) $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル、

(3) NR^8R^8 、

(4) NR^8COR^9 、

(5) $\text{NR}^8\text{CO}_2\text{R}^8$ 、

(6) COR^9 、

(7) OCOR^9 、または

(8) オキシ、ハロゲン、 R^8 、 NR^8R^8 、 OR^8 および SR^8 から独立して選

択される4個までの基により置換されているか若しくは未置換の、酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環；

Z は、

(1) フェニル、

(2) ナフチル、

(3) 酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環、

(4) 酸素、硫黄および窒素から選択される1～3個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環に縮合しているベンゼン環、

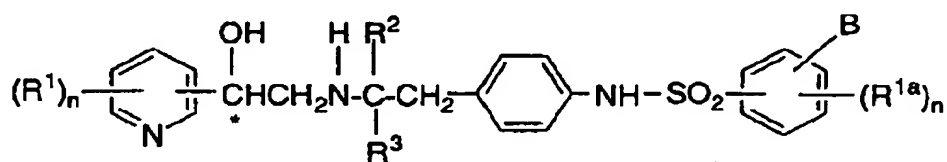
(5) $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル環に縮合している、酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環；

Xは、 $-CH_2-$ ；および

R^8 および R^9 は、式Iの定義

を表す。）。)

さらにより好ましい化合物は下記式Idにより示される：



Id

(式中、

nは、0または1；

R^1 は NR^8R^9 ；

R^2 および R^3 は、独立して、

(1) 水素、または

(2) メチル；

Bは、

(1) 水素、

(2) ベンゼン環に縮合してナフチルを形成しているベンゼン、または

(3) ベンゼン環に縮合している、酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環；

R^{1a} は、

(1) ハロゲン、

(2) $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、

(3) NR^8R^9 、

(4) NR^8COR^9 、

(5) $\text{NR}^8\text{CO}_2\text{R}^8$ 、

(6) COR^9 、または

(7) オキソ、 R^8 、 SR^8 、 OR^8 および NR^8R^8 から独立して選択される4個までの基により置換されているか未置換の、酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環；Bとベンゼン環とが縮合

環を形成しているとき R^{1a} はいずれかの環に結合している；

R^8 は、

(1) 水素、

(2) $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル、

(3) ニトロ、オキソおよび $\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$ から選択される1～4個の置換基を任意に有するZ、または

(5) ヒドロキシ、ハロゲン、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキルおよび1～4個のハロゲン、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキルまたは $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルコキシにより任意に置換されているZから選択される1～4個の置換基を有する $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル；

R^9 は、

(1) R^8 、または

(2) NR^8R^8 ；

R^{10} は、

(1) $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキル、または

(2) 二つの R^{10} 基が結合しているNと一緒にあって、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ アルキルにより任意に置換されている5または6員環を形成している、二つの R^{10} 基；および

Zは、

(1) フェニル、

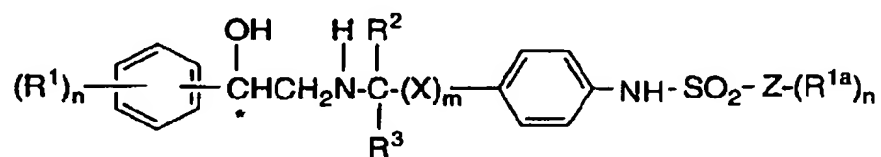
(2) 酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環、

(3) 酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環に縮合しているベンゼン環、

(4) C₃～C₈シクロアルキル環に縮合している、酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環；

を表す。) 。

他のより好ましい化合物は下記式 I b により示される：



Ib

(式中、

n は、0～3；

m は、1；

R¹は、

- (1) ヒドロキシ、
- (2) シアノ、
- (3) NR⁸R⁸、または
- (4) ハロゲン；

R^{1a}は、

- (1) ハロゲン、
- (2) NR⁸R⁸、
- (3) NR⁸COR⁹、
- (4) NR⁸CO₂R⁸、
- (5) OCOR⁹、または
- (6) オキソ、ハロゲン、R⁸、NR⁸R⁸、OR⁸およびSR⁸から独立して選

択される4個までの基により置換されているか未置換の、酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環；

Zは、

- (1) フェニル、
- (2) ナフチル、または
- (3) 酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテ

ロ原子を有する5または6員ヘテロ環に縮合しているベンゼン環；Xは、 $-CH_2-$ ；および

R^2 および R^3 は、独立して水素またはメチル；

を表す。) 。

本発明の代表的抗肥満および抗糖尿病化合物は以下のものを含む：

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(6-アミノピリジン-3-イル)エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-(ヘキシルアミノカルボニルアミノ)ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(6-アミノピリジン-3-イル)エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-ヨードベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(6-アミノピリジン-3-イル)エチル] アミノ] エチル] フェニル] ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(6-アミノピリジン-3-イル)エチル] アミノ] エチル] フェニル] -2-ナフタレンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(6-アミノピリ

ジン-3-イル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -3-キノリンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(6-アミノピリジン-3-イル)エチル] アミノ] エチル] フェニル] -5-ベンズイソオキサゾールスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(6-アミノピリジン-3-イル)

エチル] アミノ] エチル] フェニル] - 4 - [(ヘキシルメチルアミノカルボニル) アミノ] ベンゼンスルホンアミド、

N- [4 - [2 - [[2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] - 4 - [(ジメチルアミノカルボニル) アミノ] ベンゼンスルホンアミド、

N- [4 - [2 - [[2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] - 4 - (3 - ヘキシル - 2 - イミダゾリドン - 1 - イル) ベンゼンスルホンアミド、

N- [4 - [3 - [[2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) エチル] アミノ] プロピル] フェニル] - 4

- (ヘキシルアミノカルボニルアミノ) ベンゼンスルホンアミド、

N- [4 - [3 - [[2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) エチル] アミノ] プロピル] フェニル] - 4 - ヨードベンゼンスルホンアミド、

N- [4 - [3 - [[2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) エチル] アミノ] プロピル] フェニル] ベンゼンスルホンアミド、

N- [4 - [3 - [[2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) エチル] アミノ] プロピル] フェニル] - 2 - ナフタレンスルホンアミド、

N- [4 - [3 - [[2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) エチル] アミノ] プロピル] フェニル] - 3 - キノリンスルホンアミド、

N- [4 - [2 - [[2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] - 4 - (ヘキシルアミノカルボニルアミノ) ベンゼンスルホンアミド、

N- [4 - [2 - [[2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] - 4 - イソプロピルベン

ゼンスルホンアミド、

N- [4 - [2 - [[2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] - 2 - ナフタレンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] - 3-キノリンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] - 4- [(ヘキシルメチルアミノカルボニル) アミノ] ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] - 4- (3-ヘキシル-2-イミダゾリジノン-1-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] - 4-ヨードベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] - 4- [5- (3-シクロペンチルプロピル) - [1, 2, 4] -オキサジアゾール-

3-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] - 4- [(1-オキソヘプチル) アミノ] ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] - 4- [(1-オキソ-4-フェニルブチル) アミノ] ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] - 4- [(プロポキシカルボニル) アミノ] ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] - 4- [[[(フル-2-イルメチル) アミノ] カルボニル] アミノ] ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] - 4- [[[(2-フェニルエチル) アミノ] カルボニル

〕アミノ〕ベンゼンスルホンアミド、

N-〔4-〔2-〔〔2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)

エチル〕アミノ〕エチル〕フェニル〕-4-〔〔〔(2-インドール-3-イル
エチル)アミノ〕カルボニル〕アミノ〕ベンゼンスルホンアミド、

N-〔4-〔2-〔〔2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル〕アミノ
〕エチル〕フェニル〕-4-〔〔(オクチルアミノ)カルボニル〕アミノ〕ベン
ゼンスルホンアミド、

N-〔4-〔2-〔〔2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル〕アミノ
〕エチル〕フェニル〕-1-〔(ヘキシルアミノ)カルボニル〕-5-インドリ
ンスルホンアミド、

N-〔4-〔2-〔〔2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル〕アミノ
〕エチル〕フェニル〕-1-〔(オクチルアミノ)カルボニル〕-5-インドリ
ンスルホンアミド、

N-〔4-〔2-〔〔2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル〕アミノ
〕エチル〕フェニル〕-1-〔(N-メチル-N-オクチルアミノ)カルボニル
〕-5-インドリンスルホンアミド、

N-〔4-〔2-〔〔2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル〕アミノ
〕エチル〕フェニル〕-1-(1-オキソノニル)-5-インドリンスルホンア
ミド、

N-〔4-〔2-〔〔2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル〕アミノ
〕エチル〕フェニル〕-1-(4-メチルチアゾール-2-イル)-5-インド
リンスルホンアミド、

N-〔4-〔2-〔〔2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル〕アミノ
〕エチル〕フェニル〕-1-(4-オクチルチアゾール-2-イル)-5-イン
ドリンスルホンアミド、

N-〔4-〔2-〔〔2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル〕アミノ
〕エチル〕フェニル〕-1-(4-エチル-5-メチルチアゾール-2-イル)

ー5ーインドリンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4- (3-オクチル-2-イミダゾリジノン-1-イル
) ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4- [3- (4, 4, 4-トリフルオロブチル) -2-
イミダゾリジノン-1-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4- [3- (3-フェ

ニルプロピル) -2-イミダゾリジノン-1-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4- [3- (4, 4, 5, 5, 5-ペンタフルオロペン
チル) -2-イミダゾリジノン-1-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4- [3- (2-シクロヘキシルエチル) -2-イミダ
ゾリジノン-1-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4- [3- [3- (4-クロロフェニル) プロピル] -
2-イミダゾリジノン-1-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4- (3-ペンチル-2-イミダゾリジノン-1-イル
) ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4- [3- (3-シク

ロペンチルプロピル) -2-イミダゾリジノン-1-イル] ベンゼンスルホンア
ミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ

] エチル] フェニル] - 4 - [3 - (2 - シクロペンチルエチル) - 2 - イミダゾリジノン - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド、

N - [4 - [2 - [[2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] - 4 - [3 - (3 - シクロヘキシルプロピル) - 2 - イミダゾリジノン - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド、

N - [4 - [2 - [[2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] - 4 - [3 - (2, 2 - ジメチルヘキシル) - 2 - イミダゾリジノン - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド、

N - [4 - [2 - [[2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] - 4 - (3 - ヘキシル - 2 - イミダゾロン - 1 - イル) ベンゼンスルホンアミド、

N - [4 - [2 - [[2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] - 4 - [3 - (4, 4,

4 - トリフルオロブチル) - 2 - イミダゾロン - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド、

N - [4 - [2 - [[2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] - 4 - (3 - オクチル - 2 - イミダゾロン - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド、

N - [4 - [2 - [[2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] - 4 - [3 - (3 - シクロペンチルプロピル) - 2 - イミダゾロン - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド、

N - [4 - [2 - [[2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] - 4 - (2 - オクチル - 3 - オキソ - [1, 2, 4] - トリアゾール - 4 - イル] ベンゼンスルホンアミド、

N - [4 - [2 - [[2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] - 4 - (4 - ヘキシル - 5 - テトラゾロン - 1 - イル) ベンゼンスルホンアミド、

N - [4 - [2 - [[2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ

〕エチル〕フェニル〕-4-(4-オクチル-5-テトラゾロン-1-イル)ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[〔2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル〕アミノ〕エチル〕フェニル]-4-[(3-シクロペンチルプロピル)-5-テトラゾロン-1-イル]ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[〔2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル〕アミノ〕エチル〕フェニル]-4-(2-ペンチルオキサゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[〔2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル〕アミノ〕エチル〕フェニル]-4-(2-オクチルオキサゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[〔2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル〕アミノ〕エチル〕フェニル]-4-[2-(2-シクロペンチルエチル)オキサゾール-5-イル]ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[〔2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル〕アミノ〕エチル〕フェニル]-4-[(4-エチル-5-メチルチアゾール-2-イル)アミノ]ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[〔2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)

エチル〕アミノ〕エチル〕フェニル]-4-[(4,5,6,7-テトラヒドロベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[〔2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル〕アミノ〕エチル〕フェニル]-4-(2-ヘキシルイミダゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[〔2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル〕アミノ〕エチル〕フェニル]-4-(1-メチル-2-オクチルイミダゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[〔2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル〕アミノ

] エチル] フェニル] - 4 - [1 - メチル - 2 - (2 - シクロペンチルエチル)
 イミダゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド、
 N - [4 - [2 - [[2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] - 4 - [1 - メチル - 2 - [2 - (4 - フルオロフェニル
) エチル] イミダゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド、
 N - [4 - [2 - [[2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] - 4 - (5 - ペンチル -

[1, 2, 4] - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゼンスルホンアミド、
 N - [4 - [2 - [[2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] - 4 - [5 - (2 - シクロペンチルエチル) - [1, 2,
 4] - オキサジアゾール - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド、
 N - [4 - [2 - [[2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] - 4 - (5 - ヘプチル - [1, 2, 4] - オキサジアゾー
 ル - 3 - イル) ベンゼンスルホンアミド、
 N - [4 - [2 - [[2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] - 4 - (5 - オクチル - [1, 2, 4] - オキサジアゾー
 ル - 3 - イル) ベンゼンスルホンアミド、
 N - [4 - [2 - [[2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] - 4 - (5 - ヘキシルチオ - [1, 2, 4] - トリアゾー
 ル - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド、
 N - [4 - [2 - [[2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル)

エチル] アミノ] エチル] フェニル] - 4 - [[4 - (4 - プロピルピペリジン
 - 1 - イル) - 1, 1 - ジオキソ - [1, 2, 5] - チアジアゾール - 3 - イル
] アミノ] ベンゼンスルホンアミド、
 N - [4 - [2 - [[2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] - 4 - [[4 - (ヘキシルメチルアミノ) - 1, 1 - ジオ
 キソ - [1, 2, 5] - チアジアゾール - 3 - イル] アミノ] ベンゼンスルホン

アミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ]
] エチル] フェニル] -4- [[4- (N-ペプチル, N-メチルアミノ) -1
, 1-ジオキソ- [1, 2, 5] -チアジアゾール-3-イル] アミノ] ベンゼ
ンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ]
] エチル] フェニル] -4- (1-オクチル-2, 4-イミダゾリジンジオン-
3-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ]
] エチル] フェニル] -4- [3- (3-ニト

ロフェニル) -5-ピラゾロン-1-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ]
] エチル] フェニル] -4- [4- (1-ヒドロキシ-1-ヘキシルペプチル)
-5-メチル- [1, 2, 3] -トリアゾール-2-イル] ベンゼンスルホンア
ミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ]
] エチル] フェニル] -4- [4- (1-ヒドロキシペプチル) -5-メチル-
[1, 2, 3] -トリアゾール-2-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ]
] -2-メチルプロピル] フェニル] -4- (3-ヘキシル-2-イミダゾリジ
ノン-1-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ]
] -2-メチルプロピル] フェニル] -4-ヨードベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ]
] -2-メチルプロピル] フェニル] -4-

[[(ヘキシルアミノ) カルボニル] アミノ] ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル) アミノ] エチル]

フェニル] - 4 - ヨードベンゼンスルホンアミド、
 N - [4 - [2 - [(2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル) アミノ] エチル]
 フェニル] - 2 - ナフタレンスルホンアミド、
 N - [4 - [2 - [(2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル) アミノ] エチル]
 フェニル] - 3 - キノリンスルホンアミド、
 N - [4 - [2 - [[2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - クロロフェニル) エチル] ア
 ミノ] エチル] フェニル] - 3 - イソプロピルベンゼンスルホンアミド、
 N - [4 - [2 - [[2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - クロロフェニル) エチル] ア
 ミノ] エチル] フェニル] - 2 - ナフタレンスルホンアミド、
 N - [4 - [2 - [[2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - クロロフェニル) エチル] ア
 ミノ] エチル] フェニル] - 3 - キノリンスルホンアミド、
 N - [4 - [2 - [[2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - アミノ - 3,

 5 - ジクロロフェニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] - 4 - (ヘキシル
 アミノカルボニルアミド) ベンゼンスルホンアミド、
 N - [4 - [2 - [[2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - アミノ - 3, 5 - ジクロロフ
 エニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] - 1 - [(オクチルアミノ) カル
 ボニル] - 5 - インドリンスルホンアミド、
 N - [4 - [2 - [[2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - アミノ - 3, 5 - ジクロロフ
 エニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] - 4 - (3 - ヘキシル - 2 - イミ
 ダゾリジノン - 1 - イル) ベンゼンスルホンアミド、
 N - [4 - [2 - [[2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - アミノ - 3, 5 - ジクロロフ
 エニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] - 4 - (3 - オクチル - 2 - イミ
 ダゾリジノン - 1 - イル) ベンゼンスルホンアミド、
 N - [4 - [2 - [[2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル
] アミノ] エチル] フェニル] - ベンゼンスルホンアミド、
 N - [4 - [2 - [[2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ

 フェニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] - 4 - ヨードベンゼンスルホン

アミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-シアノフェニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4- (ヘキシルアミノカルボニルアミノ) ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-シアノフェニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -3-キノリンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4- (5-ヘキシル- [1, 2, 4] -オキサジアゾール-3-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4- (4-ヘプチル-5-メチル- [1, 2, 3] -トリアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4- (3-ヘキシル-2, 4-イミダゾリジンジオン-1-イル) ベンゼンスルホン

アミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4- (3-オクチル-2, 4-イミダゾリジンジオン-1-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4- [3- (3-シクロペンチルプロピル) -2, 4-イミダゾリジンジオン-1-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4- (3-ペンチル- [1, 2, 4] -オキサジアゾール-5-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4- (3-ヘキシル- [1, 2, 4] -オキサジアゾール-5-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4- (3-ヘプチル-

[1, 2, 4] -オキサジアゾール-5-イル) ベンゼンスルホンアミド、
N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4- (3-オクチル- [1, 2, 4] -オキサジアゾール-
5-イル) ベンゼンスルホンアミド、
N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4- [3- (2-シクロペンチルエチル) - [1, 2,
4] -オキサジアゾール-5-イル] ベンゼンスルホンアミド、
N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4- [3- (3-シクロペンチルプロピル) - [1, 2,
4] -オキサジアゾール-5-イル] ベンゼンスルホンアミド、
N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4- (3-ペンチル- [1, 2, 4] -チアジアゾール-
5-イル) ベンゼンスルホンアミド、
N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル)

エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4- (3-ヘキシル- [1, 2, 4] -
チアジアゾール-5-イル) ベンゼンスルホンアミド、
N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4- (3-ヘプチル- [1, 2, 4] -チアジアゾール-
5-イル) ベンゼンスルホンアミド、
N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4- (3-オクチル- [1, 2, 4] -チアジアゾール-
5-イル) ベンゼンスルホンアミド、
N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4- [3- (2-シクロペンチルエチル) - [1, 2,
4] -チアジアゾール-5-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4- [3- (3-シクロペンチルエチル) - [1, 2, 4] -チアジアゾール-5-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4- (5-ペンチル) - [1, 2, 4] -チアジアゾール-3-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4- (5-ヘキシル) - [1, 2, 4] -チアジアゾール-3-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4- (5-ヘプチル) - [1, 2, 4] -チアジアゾール-3-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4- (5-オクチル) - [1, 2, 4] -チアジアゾール-3-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4- [5- (2-シクロペンチルエチル) - [1, 2, 4] -チアジアゾール-3-

イル) ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4- [5- (3-シクロペンチルエチル) - [1, 2, 4] -チアジアゾール-3-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4- (4-ペンチル-3-オキソ- [1, 2, 4] -トリアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4- (4-ヘキシル-3-オキソ- [1, 2, 4] -トリ

リアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4-(4-ヘプチル-3-オキソ-[1, 2, 4]-ト
リアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4-(4-オクチル-

3-オキソ-[1, 2, 4]-トリアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミ
ド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4-[4-(2-シクロペンチルエチル) -3-オキソ
-[1, 2, 4]-トリアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4-[4-(3-シクロペンチルプロピル) -3-オキ
ソ-[1, 2, 4]-トリアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4-(5-ペンチルオキサゾール-2-イル) ベンゼン
スルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4-(5-ヘキシルオキサゾール-2-イル) ベンゼン
スルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4-(5-ヘプチルオキサゾール-2-イル) ベンゼン
スルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4-(5-オクチルオキサゾール-2-イル) ベンゼン
スルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ

〕エチル〕フェニル〕-4-[5-(2-シクロペンチルエチル)オキサゾール-2-イル]ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[〔2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル〕アミノ〕エチル〕フェニル〕-4-[5-(3-シクロペンチルプロピル)オキサゾール-2-イル]ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[〔2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル〕アミノ〕エチル〕フェニル〕-4-(4-ペンチルオキサゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[〔2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル〕アミノ〕エチル〕フェニル〕-4-(4-ヘキシルオキサゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[〔2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル〕アミノ〕エチル〕フェニル〕-4-(4-ヘプチルオ

キサゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[〔2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル〕アミノ〕エチル〕フェニル〕-4-(4-オクチルオキサゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[〔2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル〕アミノ〕エチル〕フェニル〕-4-[4-(2-シクロペンチルエチル)オキサゾール-2-イル]ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[〔2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル〕アミノ〕エチル〕フェニル〕-4-[4-(3-シクロペンチルプロピル)オキサゾール-2-イル]ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[〔2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル〕アミノ〕エチル〕フェニル〕-4-(2-ヘキシルオキサゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[〔2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル〕アミノ〕エチル〕フェニル〕-4-(2-ヘプチルオキサゾール-5-イル)ベンゼン

スルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル)

エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4- [2- (3-シクロペンチルプロピル) オキサゾール-5-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4- [2- (4-シクロヘキシルブチル) オキサゾール-5-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4- [2- [2- (4-フルオロフェニル) エチル] オキサゾール-5-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4- (2-ペンチルオキサゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4- (2-ヘキシルオキサゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4- (2-ヘプチルオキサゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4- (2-オクチルオキサゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4- [2- (2-シクロペンチルエチル) オキサゾール-4-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4- [2- (3-シクロペンチルプロピル) オキサゾール

ル-4-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4-(5-ペンチルチアゾール-2-イル) ベンゼンス
ルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4-(5-ヘキシルチアゾール-2-イル) ベンゼンス
ルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4-(5-ヘプチルチ

アゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4-(5-オクチルチアゾール-2-イル) ベンゼンス
ルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4-[5-(2-シクロペンチルエチル) チアゾール-
2-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4-[5-(3-シクロペンチルプロピル) チアゾール
-2-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4-(4-ペンチルチアゾール-2-イル) ベンゼンス
ルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4-(4-ヘキシルチアゾール-2-イル) ベンゼンス
ルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)

エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4-(4-ヘプチルチアゾール-2-イ

ル) ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4- (4-オクチルチアゾール-2-イル) ベンゼンス
ルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4- [4- (2-シクロペンチルエチル) チアゾール-
2-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4- [4- (3-シクロペンチルプロピル) チアゾール
-2-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4- (2-ペンチルチアゾール-4-イル) ベンゼンス
ルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4- (2-ヘキシルチアゾール-4-イル) ベンゼンス
ルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4- (2-ヘプチルチアゾール-4-イル) ベンゼンス
ルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4- (2-オクチルチアゾール-4-イル) ベンゼンス
ルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4- [2- (2-シクロペンチルエチル) チアゾール-
4-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4- [2- (3-シクロペンチルプロピル) チアゾール
-4-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4- (2-ペンチルチアゾール-5-イル) ベンゼンス
ルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4- (2-ヘキシルチ

アゾール-5-イル) ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4- (2-ヘプチルチアゾール-5-イル) ベンゼンス
ルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4- (2-オクチルチアゾール-5-イル) ベンゼンス
ルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4- [2- (2-シクロペンチルエチル) チアゾール-
5-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -4- [2- (3-シクロペンチルプロピル) チアゾール
-5-イル] ベンゼンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -1- (5-メチルチアゾール-2-イル) -5-インド
リンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル)

エチル] アミノ] エチル] フェニル] -1- (5-ペンチルチアゾール-2-イ
ル) -5-インドリンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -1- (5-ヘキシルチアゾール-2-イル) -5-イン
ドリンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -1- (5-ペプチルチアゾール-2-イル) -5-インドリンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -1- (5-オクチルチアゾール-2-イル) -5-インドリンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -1- [5- (2-シクロペンチルエチル) チアゾール-2-イル] -5-インドリンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -1- [5- (3-シクロペンチルプロピル) チアゾール-2-イル] -5-インドリンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -1- (4-ペンチルチアゾール-2-イル) -5-インドリンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -1- (4-ヘキシルチアゾール-2-イル) -5-インドリンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -1- (4-ヘプチルチアゾール-2-イル) -5-インドリンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -1- [4- (2-シクロペンチルエチル) チアゾール-2-イル] -5-インドリンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -1- [4- (3-シクロペンチルプロピル) チアゾール-2-イル] -5-インドリンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ

〕エチル〕フェニル〕-1-(5-メチルオキ

サゾール-2-イル)-5-インドリンスルホンアミド、

N-[4-[2-[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル]アミノ
〕エチル〕フェニル〕-1-(5-ペンチルオキサゾール-2-イル)-5-イ
ンドリンスルホンアミド、

N-[4-[2-[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル]アミノ
〕エチル〕フェニル〕-1-(5-ヘキシルオキサゾール-2-イル)-5-イ
ンドリンスルホンアミド、

N-[4-[2-[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル]アミノ
〕エチル〕フェニル〕-1-(5-ペプチルオキサゾール-2-イル)-5-イ
ンドリンスルホンアミド、

N-[4-[2-[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル]アミノ
〕エチル〕フェニル〕-1-(5-オクチルオキサゾール-2-イル)-5-イ
ンドリンスルホンアミド、

N-[4-[2-[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル]アミノ
〕エチル〕フェニル〕-1-[5-(2-シクロペンチルエチル)オキサゾール
-2-イル]-5-インドリンスルホンアミド、

N-[4-[2-[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル]アミノ
〕エチル〕フェニル〕-1-[5-(3-シク

ロペンチルプロピル)オキサゾール-2-イル]-5-インドリンスルホンアミ
ド、

N-[4-[2-[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル]アミノ
〕エチル〕フェニル〕-1-(4-メチルオキサゾール-2-イル)-5-イン
ドリンスルホンアミド、

N-[4-[2-[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル)エチル]アミノ
〕エチル〕フェニル〕-1-(4-ペンチルオキサゾール-2-イル)-5-イ
ンドリンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -1- (4-ヘキシルオキサゾール-2-イル) -5-イ
ンドリンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -1- (4-ヘプチルオキサゾール-2-イル) -5-イ
ンドリンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -1- (4-オクチルオキサゾール-2-イル) -5-イ
ンドリンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -1- [4- (2-シク

ロペンチルエチル) オキサゾール-2-イル] -5-インドリンスルホンアミド
、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -1- [4- (3-シクロペンチルプロピル) オキサゾー
ル-2-イル] -5-インドリンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -1- (3-メチル- [1, 2, 4] -オキサジアゾール
-5-イル) -5-インドリンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -1- (3-ペンチル- [1, 2, 4] -オキサジアゾー
ル-5-イル) -5-インドリンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] -1- (3-ヘキシル- [1, 2, 4] -オキサジアゾー
ル-5-イル) -5-インドリンスルホンアミド、

N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-ピリジニル)

エチル] アミノ] エチル] フェニル] -1- (3-ヘプチル- [1, 2, 4] -

オキサジアゾール-5-イル) - 5-インドリンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] - 1-(3-オクチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-5-イル) - 5-インドリンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] - 1-[3-(2-シクロペンチルエチル) - [1, 2,
4]-オキサジアゾール-5-イル] - 5-インドリンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] - 1-[3-(3-シクロペンチルプロピル) - [1, 2,
, 4]-オキサジアゾール-5-イル] - 5-インドリンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] - 1-(5-メチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-3-イル) - 5-インドリンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] - 1-(5-ペンチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-3-イル) - 5-インドリンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] - 1-(5-ヘキシル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-3-イル) - 5-インドリンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] - 1-(5-ヘプチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-3-イル) - 5-インドリンスルホンアミド、

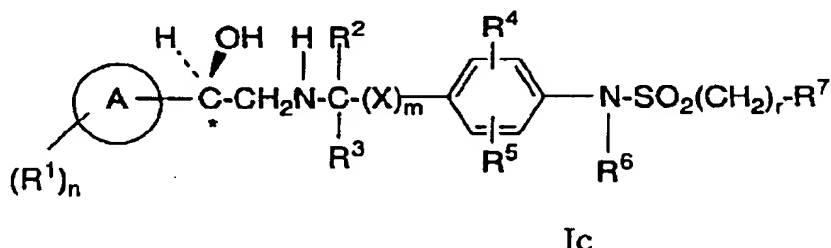
N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] - 1-(5-オクチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-5-イル) - 5-インドリンスルホンアミド、

N-[4-[2-[[2-ヒドロキシ-2-(3-ピリジニル) エチル] アミノ
] エチル] フェニル] - 1-[5-(2-シクロペンチルエチル) - [1, 2,
4]-オキサジアゾール-3

—イル]—5—インドリンスルホンアミド、
 N—[4—[2—[[2—ヒドロキシ—2—(3—ピリジニル)エチル]アミノ]
]エチル]フェニル]—1—[5—(3—シクロペンチルプロピル)—[1, 2,
 4]—オキサジアゾール—3—イル]—5—インドリンスルホンアミド。

本発明の化合物は、全て、構造式 I 中にアスタリスクで示される少なくとも一つの非対称中心を有する。分子上の種々の置換基、特に R^2 および R^3 の種類により、さらなる非対称中心が分子上に存在し得る。各々の非対称中心により二種の光学異性体が生じるが、全てのそのような光学異性体の、分離された純粋なまたは部分的に純粋な光学異性体またはラセミ体混合物が本発明の範囲に含まれると意図される。式 I 中のアスタリスクにより示される非対称中心の場合、式 I c において見られるようにヒドロキシ置換基が構造の平面の上側にある化合物が、ヒドロキシ置換基が構造の平面の下側にある化合物よりも、より活性で、すなわちより好ましいことがわかった。

以下の構造特異的構造は本発明の好ましい構造異性体を示す：



(式中、n、m、r、A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 およびXは前述の式 I の定義の通りである。)

本願明細書全体において、各用語は以下に示す意味を有する。

アルキル基は、規定の鎖長の直鎖状または分岐鎖状のアルキル基を含む。そのようなアルキル基の例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、第2ブチル、第3ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、イソヘキシル等である。

アルコキシ基は、規定の鎖長の直鎖状または分岐鎖状のアルコキシ基を含む。そのようなアルコキシ基の例は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポ

キシ、ブトキシ、イソブトキシ、第3ブトキシ、ペントキシ、イソペントキシ、ヘキソキシ、イソヘキソキシ等である。

「ハロゲン」という用語は、ハロゲン原子であるフッ素、塩素、臭素およびヨウ素を含む。

A、ZおよびR^{1a}の5および6員ヘテロ環および縮合ヘテロ環の例は、ピリジル、キノリニル、ピリミジル、ピロリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、ベンズイミダゾリル、チアジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、インドリル、インドリニル、ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキサニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンズオキサジニル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾチアゾリル、テトラヒドロナフチル、ジヒドロベンゾフラニル、テトラヒドロキノリニル、フロピリジンおよびチエノピリジンを含む。

AとZの好ましいものは、フェニル、ナフチル、または酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環に縮合しているベンゼン環、あるいは、酸素または硫黄の一つおよび／または1～4個の窒素原子から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有するヘテロ環である。

Aのより好ましいものは、フェニル、ピリジル、キノリニル、ピリミジニル、ピロリル、チエニル、イミダゾリルおよびチアゾリルである。

Zのより好ましいものは、フェニル、ナフチル、キノリニル、

チエニル、ベンズイミダゾリル、チアジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、インドリル、インドリニル、ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキサニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンズオキサジニル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾチアゾリル、テトラヒドロナフチル、ジヒドロベンゾフラニル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリジニル、ピラゾリル、イソキサゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラゾリル、テトラヒドロベンゾチアゾリルおよびテトラヒドロキノリニルである。Zが-N⁻SO₂(CH₂)_r-に結合している場合、Zはフェニル、ナフチル、または酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5ま

たは6員ヘテロ環に縮合しているベンゼン環が好ましい。ZがR⁸の定義の一部である場合、Zは好ましくは、フェニル；酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環；酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環に縮合しているベンゼン環；C₃～C₈シクロアルキル環に縮合している、酸素、硫黄および窒素から選択される1～4個のヘテロ原子を有する5または6員

ヘテロ環である。

R^{1a}の好ましいヘテロ環は、チエニル、チアジアゾリル、チアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリジニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピリミジルおよびピラゾリルである。

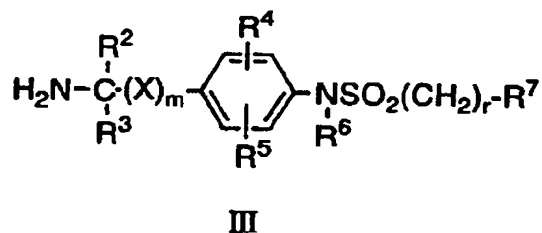
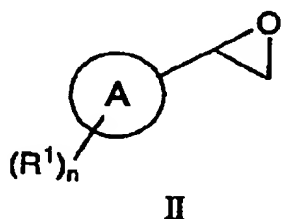
先に定義された用語のあるものは、前記式中に二度以上出てくることがあり、そのような場合、各用語は互いに独立して定義される。例えば、NR⁸R⁸は、NH₂、NHCH₃、N(CH₃)CH₂CH₃等を表し得る。

明細書中において以下の略語が使用される。

B o c	: 第3-ブトキシカルボニル
C b z	: カルボベンジルオキシ
D I P-C l	: ジイソピノカンフェイルクロロボラ ン
DMF	: ジメチルホルムアミド
DMSO	: ジメチルスルホキシド
H P L C	: 高速液体クロマトグラフィー
M e	: メチル
M P L C	: 中速液体クロマトグラフィー
M s	: メタンスルホニル (メシル)
N B S	: N-ブロモスクシンイミド
N C S	: N-クロロスクシンイミド

nHex	: n-ヘキシル
TBAF	: テトラブチルアンモニウムフルオリド
TBS (TBDMs)	: t-ブチルジメチルシリル
TFA	: トリフルオロ酢酸
THF	: テトラヒドロフラン

本発明の化合物 (I) は、式IIで示されるようなエポキシド中間体および式II Iで示されるようなアミン中間体から製造することができる。これら中間体の製造を以下の図式に記載する。



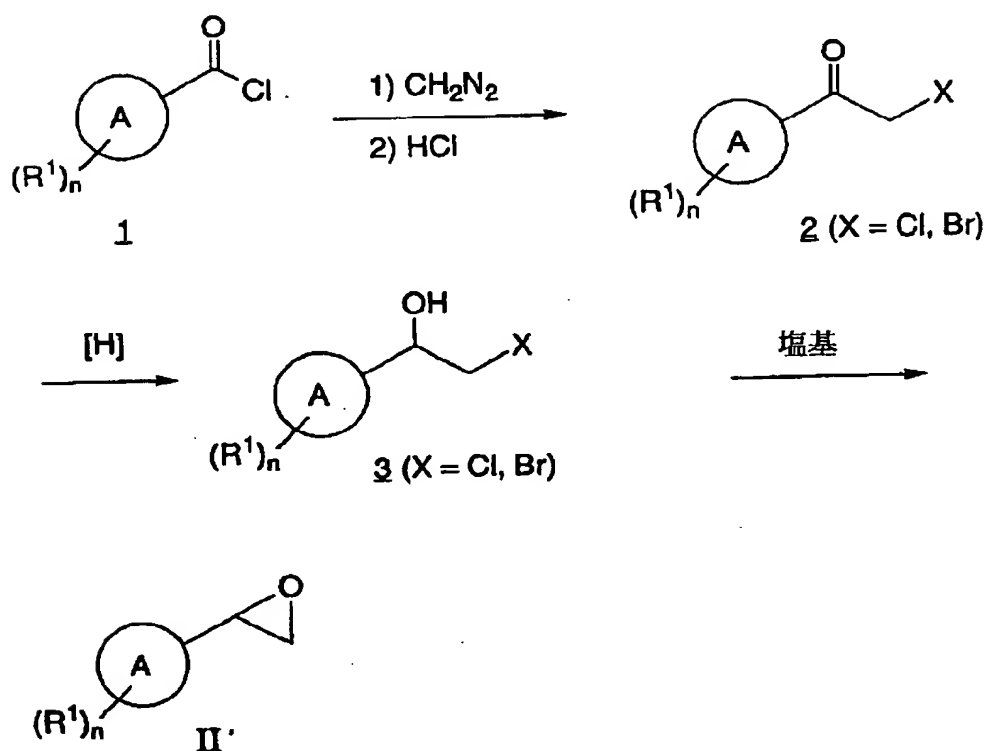
(式中、n、m、r、A、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、

R⁶、R⁷およびXは前述の定義の通りである。)

化合物IIは文献において知られているまたは当業者に良く知られている種々の方法により都合良く調製することができる。一つの一般的な経路をスキーム1に示す。市販されているまたは、例えば塩化チオニルまたは塩化オキサリルで処理することにより対応する酸から容易に調製される酸塩化物1を、ジエチルエーテルのような溶媒中でジアゾメタンで処理する。得られるジアゾケトン2を、次に塩化水素で処理してクロロケトン2 (X=C1) を得る。次にハロケトン2を、ホウ水素化ナトリウムのような還元剤で還元する。得られるアルコール3を、アセトン還流下に炭酸カリウムのような塩基で処理して所望のエポキシドIIを得る。エナンチオマー量の多い (R) および (S) エポキシドIIは、(−) または (+) −DIP-C1、(R) または (S) −アルピン (Alpine) ボランあるいは (R) または (S) −テトラヒドロ-1-メチル-3,3-ジフェニル-1H,3H-ピロロ[1,2-c][1,3,2]オキサザボロールボラン (

(R) または (S) -OAB・BH₃ のようなキラル還元剤を用いてハロケトン 2 の非対称還元により容易に得ることができる。

スキーム 1

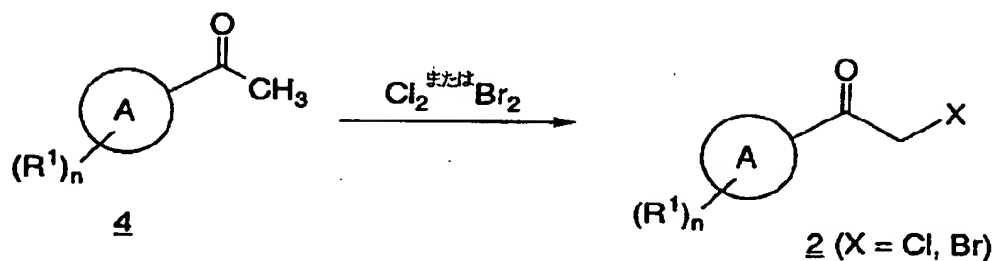


所望のハロケトン 2 への別の経路がスキーム 2 に示されている。メチルケトン 4 は当業者に知られており、ラロック (Larock) のコンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ (Comprehensive Organic Transformations) ; VCH: ニューヨー

ク, 1989, 369~372 に記載されている種々の試薬を用いて対応するハロケトンに変換させることができる。メチルケトン 4 を、酢酸中、塩化水素または塩化アルミニウムのようなさらなる酸源を用いて、塩素または N-クロロスクシンイミドで処理することが都合良い。2 (X = Br) の合成のために、臭素、ジブロモバルビツル酸または NBS と臭化水素または臭化アルミニウムを用いることができる。ある場合には、クロロまたはブロモケトン 2 は市販物を入手する

ことができる。

スキーム 2

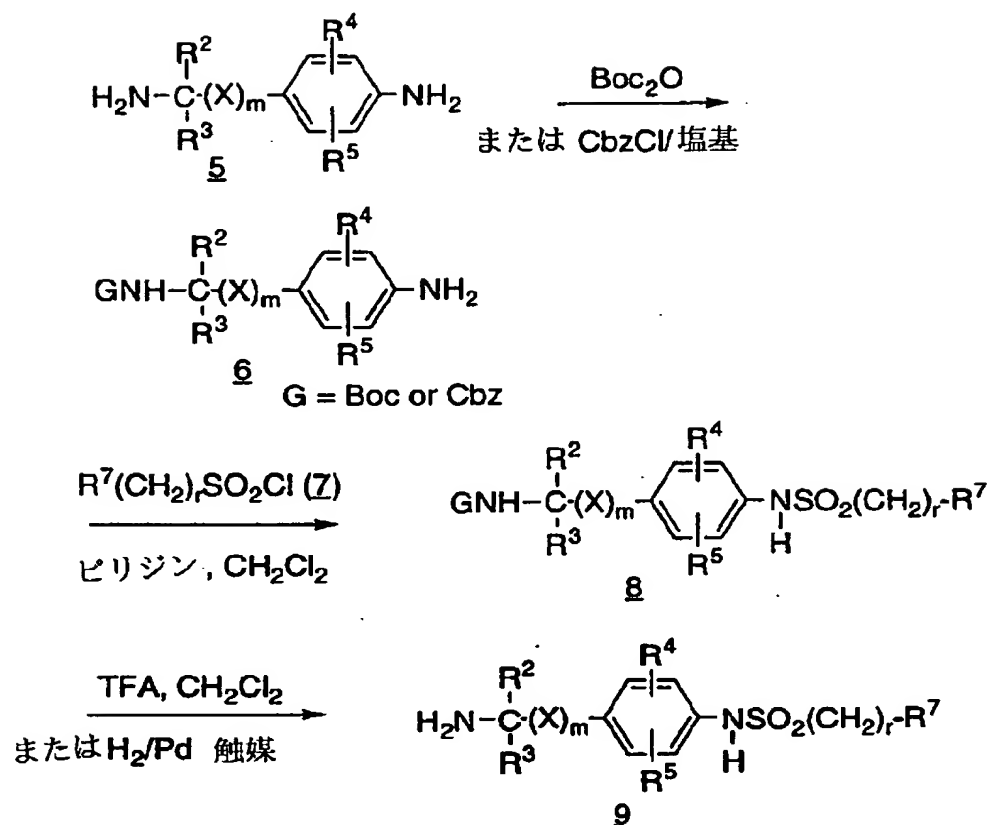


メチルエチルケトン4の多くが、市販されているまたは、文献に記載されており当業者に知られている方法により容易に調製される。酸塩化物1またはメチルケトン4上の R^1 置換基は、その後の処理中に保護される必要があり得る。そのような保護

基の記載をプロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis), 第2版, グリーネ (T. W. Greene) およびウツ (P. G. M. Wuts), ジョン・ワイリー・アンド・サンズ (John Wiley and Sons), ニュー・ヨーク, 1991に見いだすことができる。

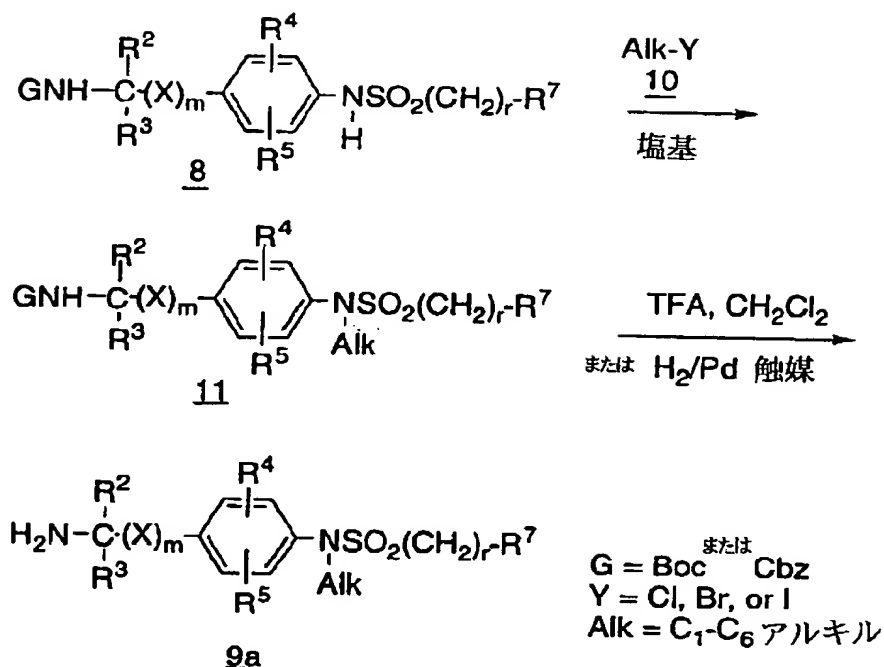
化合物IIIは、当業者に良く知られている種々の方法により都合良く調製することができる。 R^6 が水素の場合の都合良い調製経路がスキーム3に示されている。化合物5は、例えばジ-第3-ブチルジカーボネートまたはカルボベンジルオキシクロライドにより適当なカルバメート誘導体6として選択的に保護される。次に、この化合物を、ジクロロメタンまたはクロロホルムのような無水溶媒中、 $-20 \sim 50^\circ C$ の温度、好ましくは $0^\circ C$ で、ハロゲン化スルホニル、好ましくは塩化スルホニル7、およびピリジンのような塩基により0.5~24時間処理してスルホンアミド8を得る。次に保護基を、例えばBocの場合はトリフルオロ酢酸により、Cbzの場合は接触水素化により除去して所望のアミン9を得る。

スキーム 3



R⁶が水素でない場合の化合物IIIは、スキーム4に示されるように都合良く調製することができる。前述のように調製されたスルホンアミド8は、塩基の存在下に適当なアルキル化剤10でアルキル化してスルホンアミド11を与える。前述のような保護基の除去により所望の化合物9aを得る。

スキーム 4



塩化スルホニル7も、その多くが市販されており、当業者に良く知られている多くの方法により調製することができる。一つの適当な方法は、バタチャラ (S. N. Bhattacharya) らの J. Chem. Soc. (C), 1265~1267 (1969) の手順に従って塩化スルフリルに有機リチウム試薬またはグリニャール試薬を添加することを含む。もう一つの都合の良い方法は、パーク (Y. J. Park) らの

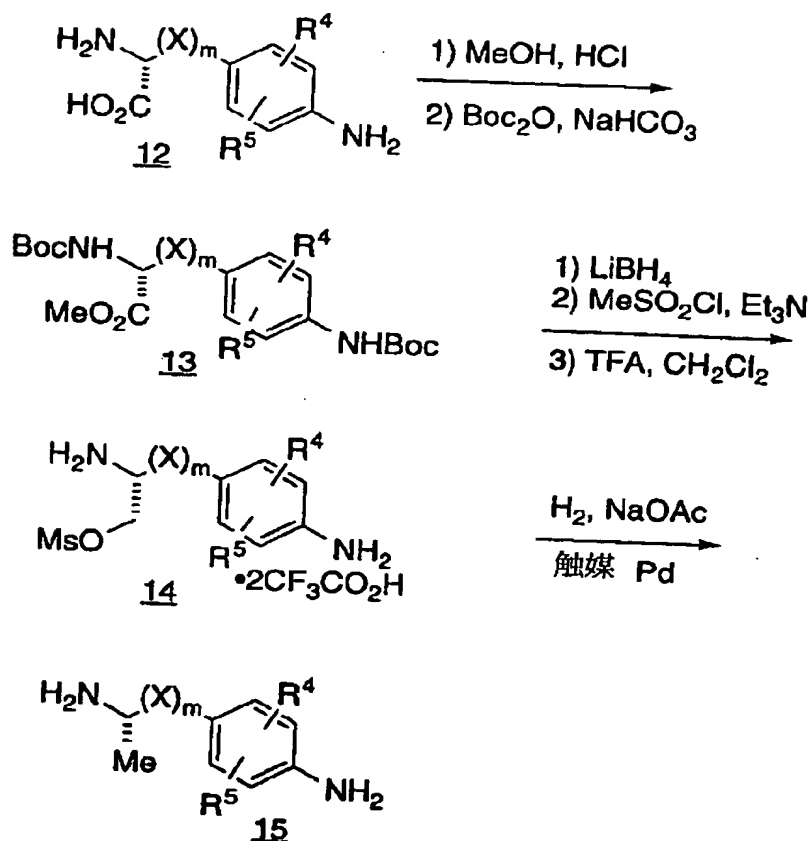
ケミストリー・レターズ (Chemistry Letters), 1483~1486 (1992) の手順に従って金属硝酸塩および塩化スルフリルでチオールを処理することを含む。また、スルホン酸は、PCl₅、PCl₃またはSOCl₂で処理することにより対応する塩化スルホニルに都合良く変換される (マーチ (J. March) のアドヴァンスト・オーガニック・ケミストリー (Advanced Organic Chemistry), 第4版, ジョン・ワイリー・アンド・サンズ (John Wiley and Sons), ニュー・ヨーク, 1992, 1297頁、およびそこで引用された資料。)。芳香族および

ヘテロ芳香族化合物は、フィルスマイアー試薬またはクロロスルホン酸で処理することにより直接クロロスルホニル化することができる（オーガニック・シンセシス（Organic Synthesis），I，8））。

ジアミン5は、市販されているかまたは、文献に記載されているもしくは当業者に知られている方法により容易に調製される。 R^2 または R^3 がメチルである化合物5は、ブルーム（Bloom）らのJ. Med. Chem.，35，3081～3084（1992）に記載の方法に従って、対応するアミ

ノ酸から調製することができる。 R^3 がメチルである場合には、スキーム5に示されているように、適当な（R）アミノ酸12をメタノール性塩酸で都合良く処理することによりエステル化し、次にジ-第3-ブチルジカーボネートで処理して化合物13を得る。エステル基を、ホウ水素化リチウムのような水素化物源により還元し、得られるアルコールをメシレートのような離脱基に変換する。Boc保護基の除去によりジアミン14が得られる。この化合物を、酢酸ナトリウムのような塩基の存在下に接触水素化に付して所望の α -メチルアミン15を得る。対応する（S）アミノ酸から出発する類似の経路により他のエナンチオマーを得ることができる。

スキーム 5

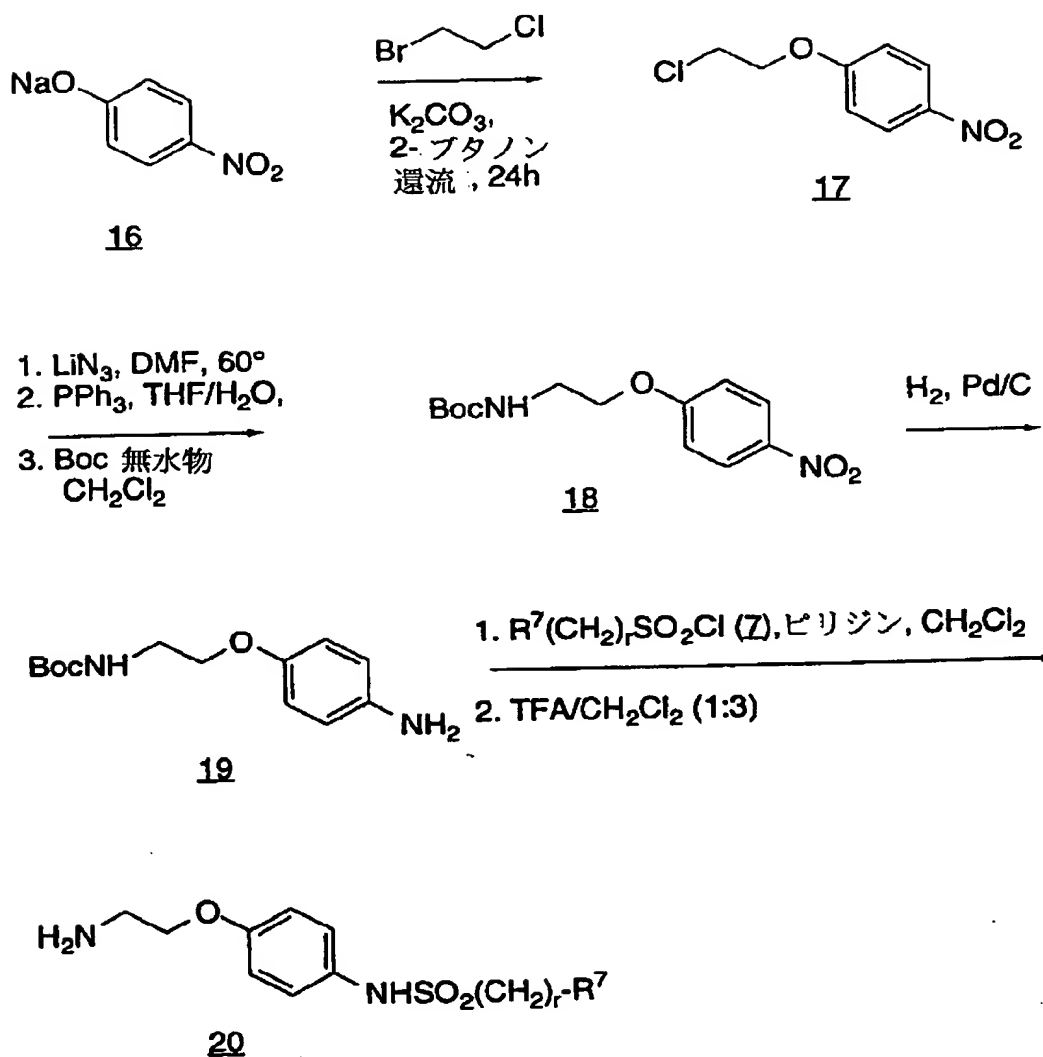


Xが $-\text{CH}_2\text{O}-$ でありmが1であるスルホンアミドアミン9またはジアミン5も、文献に記載されているかまたは当業者に知られている方法により容易に調製される。例えば、スキーム6に示されているように、4-ニトロフェノール16のナトリウム塩を、2-ブタノンの還流下、炭酸カリウムのような塩

基を用い、1-ブロモ-2-クロロエタンでアルキル化してクロロ誘導体17を得るのが都合良い。塩化物を、リチウムアジドで処理し、続いて例えばテトラヒドロフラン水溶液中でトリフェニルホスフィンにより還元することにより対応するアミンに変換させる。得られるアミンを、ジ-第3-ブチルジカーボネートで処理してそのt-ブチルカルバメートとして都合良く保護することにより誘導体18を得る。次に、ニトロ基を、例えば接触水素化により還元してアミン19を与える。中間体19を塩化スルホニル7でアシル化し、続いてトリフルオロ酢酸

のような酸で脱保護することにより所望の中間体 20 を得る。

スキーム 6

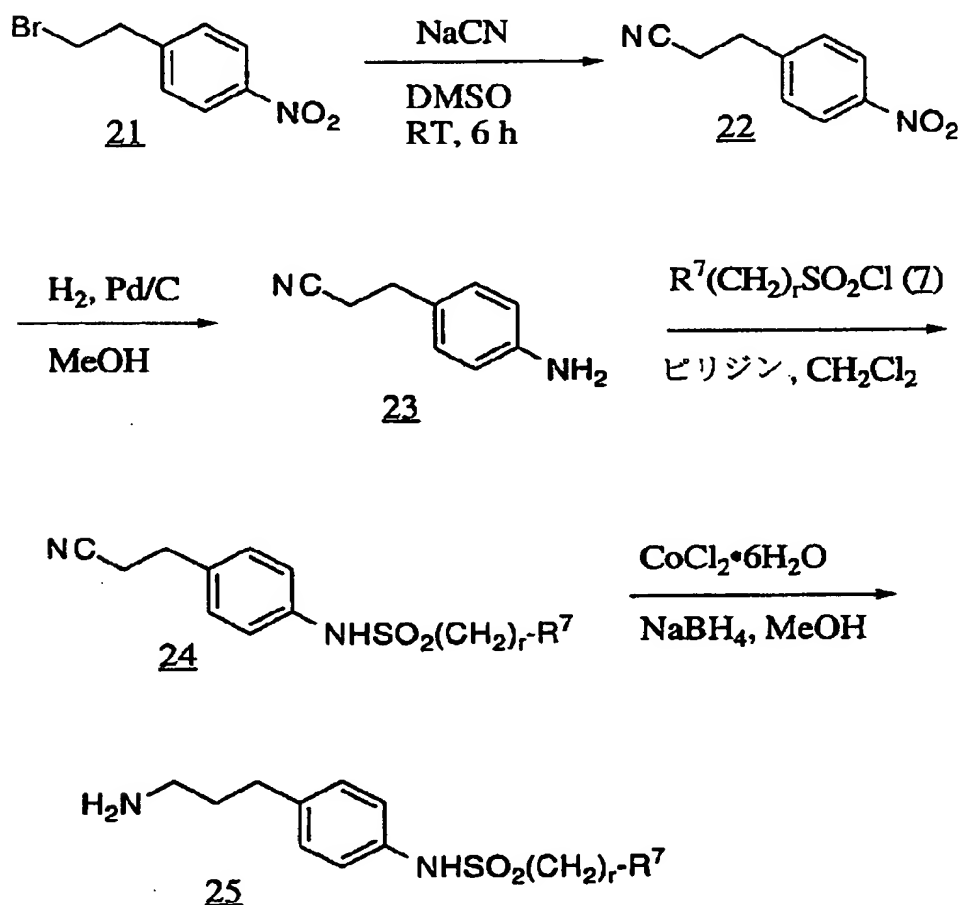


別法として、Xが $-\text{CH}_2\text{O}-$ でありmが1であるジアミン5を、トリフルオロ酢酸で処理することにより中間体19から得ることができる。このジアミンを、次に、スキーム3に示されるように修飾することができる。

Xが $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ でありmが1であるスルホンアミドアミン9およびジアミン5も、文献に記載されているかまたは当業者に知られている方法により容易に

調製される。例えば、スキーム7に示されているように、ブromo誘導体 21 をナトリウムシアニドで処理してニトリル 22 を得る。このニトロ基を、水素および触媒パラジウムで処理することにより選択的に還元してアミン 23 を得る。アミン 23 を塩化スルホニル 7 でアシル化して対応するスルホンアミド 24 を得る。化合物 24 を塩化コバルトおよびホウ水素化ナトリウムで還元して所望のアミン 25 を得る。

スキーム 7

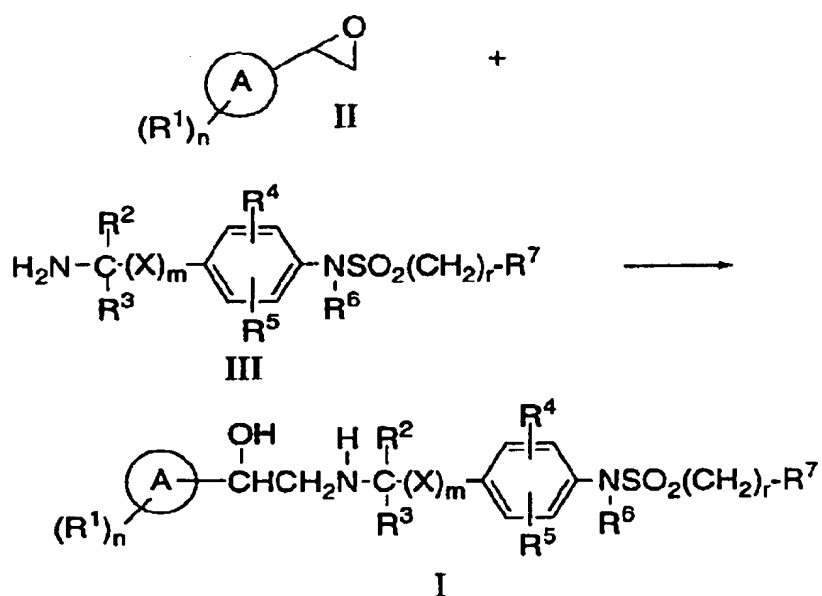


別法として、Xが $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ でありmが1であるジアミン 5 は、例えば塩化コバルトおよびホウ水素化ナトリウムによりニトリル基を還元することにより中間体 23 から得ること

ができる。このジアミンを、次に、スキーム3に示されているように修飾することができる。

中間体IIとIIIは、スキーム8に示されているように、メタノール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシドまたはN-メチルピロリジノンのような極性溶媒中の溶液としてまたはそのまま、30～150℃の温度で1～24時間加熱することによりカップリングされる。この反応は、メタノール還流下に都合良く行われる。また、トリフルオロ酢酸塩または塩酸塩のようなアミンIIIの塩を用いることができる。これらの場合、重炭酸ナトリウムまたはジエチルイソプロピルアミンのような塩基を反応混合物に添加する。生成物を、再結晶、トリチュレーション、分取薄層クロマトグラフィー、スティール (W. C. Still) らの J. Org. Chem., 43, 2923 (1978) に記載されているシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー、中速液体クロマトグラフィーまたはHPLCにより不要な副生物から精製する。HPLCにより精製される化合物は、対応する塩として単離することができる。中間体の精製は同じ方法により行われる。

スキーム 8

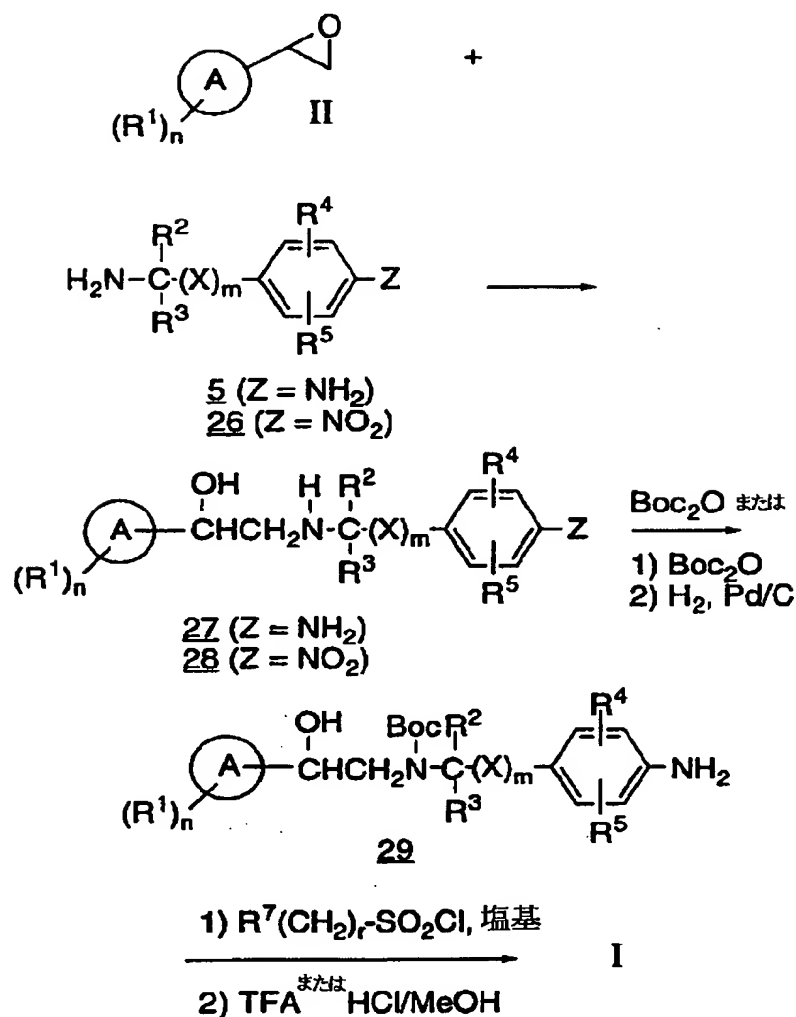


ある場合には、スキーム8に記載の反応からのカップリング生成物Iを、例えば、保護基を除去することによりまたは特にR'およびR'上の置換基を処置することにより、さらに修飾することができる。これらの処置は、限定されないが、当業者に一般的に知られている還元、酸化、アルキル化、アシル化および加水分解反応を含む。

化合物Iを合成する別の方法がスキーム9に記載されている。中間体IIとIIIとのカップリングのために前述したようにエポキ

シドIIをアミン5にカップリングさせる（スキーム8）ことによりアニリン誘導体27を得る。第2アミンを、例えば、ジ-第3-ブチルジカーボネートで処理することによりカルバメートとして選択的に保護してカルバメート29を得る。また、カップリング反応においてニトロアミン26を用いると28が得られる。前述の保護に続いて、ニトロ基を、例えばパラジウム触媒またはラニーニッケルで接触水素化することにより還元して中間体29を与える。ある場合には、他の基を同時に還元することができる。例えば、中間体28においてR'がハロゲンである場合、それを中間体29において水素に変換することができる。ピリジンのような塩基の存在下に塩化スルホニルで処理し、続いて、第3-ブチルカルバメートの場合、トリフルオロ酢酸またはメタノール性塩化水素のような酸で保護基を除去することによりスルホンアミドIを得る。

スキーム 9

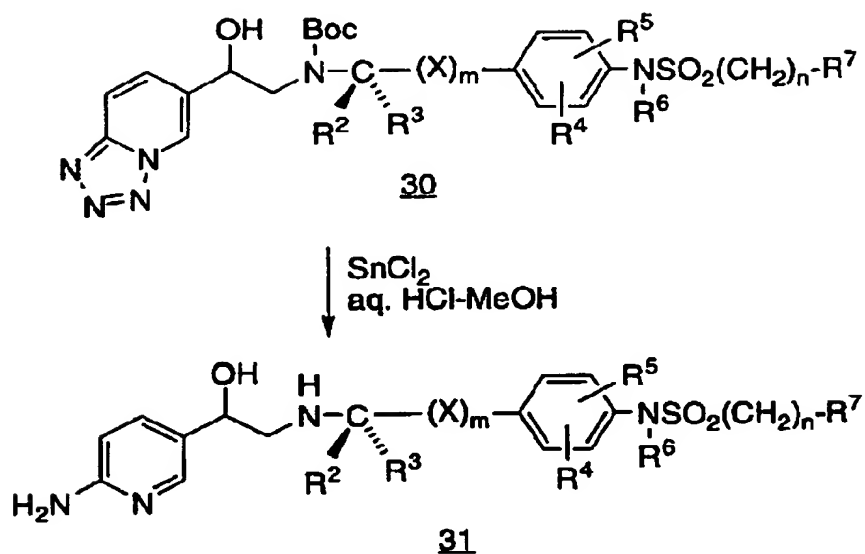


ある場合には、スキーム 9 に示されている反応経路からの化合物 I を、例えば、前述のように保護基を除去することによりまたは、特に R¹ および R⁷ 上の置換基を処置することにより、さらに修飾することができる。さらに、スキーム 9 中に示され

ている反応経路の中の任意の中間体上の置換基を処置することができる。そのような例の一つがスキーム 10 に示されている。対応するエポキシドからスキーム 9 に概略されるように調製される化合物 30 を、塩化錫 (II) を用いて還元につけて化合物 31 を得る。当業者に一般的に知られている方法により対応するアミンに還元することのできる化合物 I 上の置換基の他の例は、ニトロ基、ニトリル

およびアジドを含む。

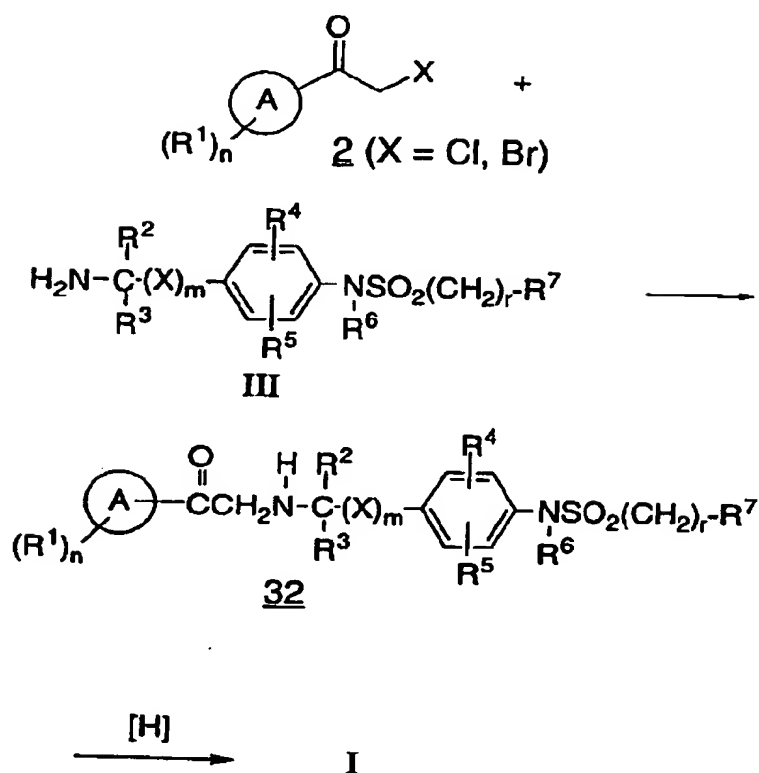
スキーム 10



本発明の化合物（I）は、スキーム 11 に示されているように、式IIIの中間体のようなアミン中間体および式2の中間体のようなハロケトン中間体から調製することもできる。アセトニ

トリル、アセトンまたはジメチルホルムアミドのような極性溶媒中において炭酸カリウムまたはトリメチルアミンのような塩基で、IIIと2との混合物を都合良く処理することにより、アミンIIIをハロケトン誘導体2でアルキル化する。得られるアミノケトン32を、例えば、メタノール中においてホウ水素化ナトリウムで還元して所望のアミノアルコールIを得る。

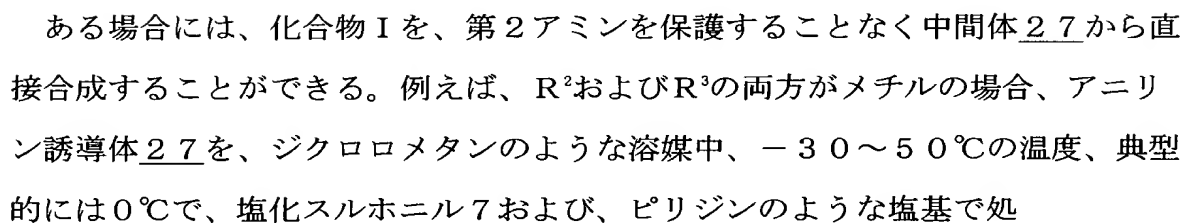
スキーム 11



ある場合には、スキーム 11 中に記載されている反応からの生成物 I を、例えば、保護基を除去することによりまたは、特に R¹および R⁷上の置換基を処置することにより、さらに修飾することができる。これらの処置は、限定されないが、当業者に一般的に知られている還元、酸化、アルキル化、アシル化および加水分解反応を含む。

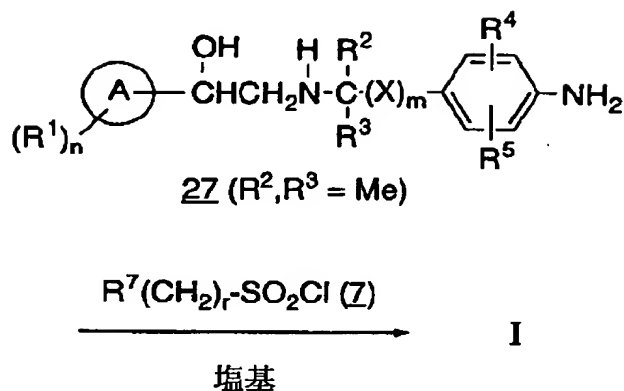
重要な中間体 29 の別の合成法がスキーム 12 に示されている。中間体 3 のアルコールは、例えば、その t-ブチルジメチルシリルエーテルとして保護されて TBS 誘導体 33 を与える。次に、この化合物を、溶媒、典型的には、アセトニトリルのような極性溶媒中において、25～150℃に温度で、アミン 5 および、ジイソプロピルアミンのような塩基で 1～72 時間処理する。典型的には、反応を容易にするためにヨウ化ナトリウムのようなヨウ化物源を添加する。次に、保護基を、シリルエーテルの場合、得られるアミン 34 をテトラブチルアンモニウムフルオライドのようなフルオライド源で処理することにより除去する。前述

スキーム 12



ある場合には、スキーム 13 中に記載されている反応からの生成物 I を、例えば、前述のように保護基を除去することによりまたは、特に R' および R' 上の置換基を処置することにより、さらに変性することができる。

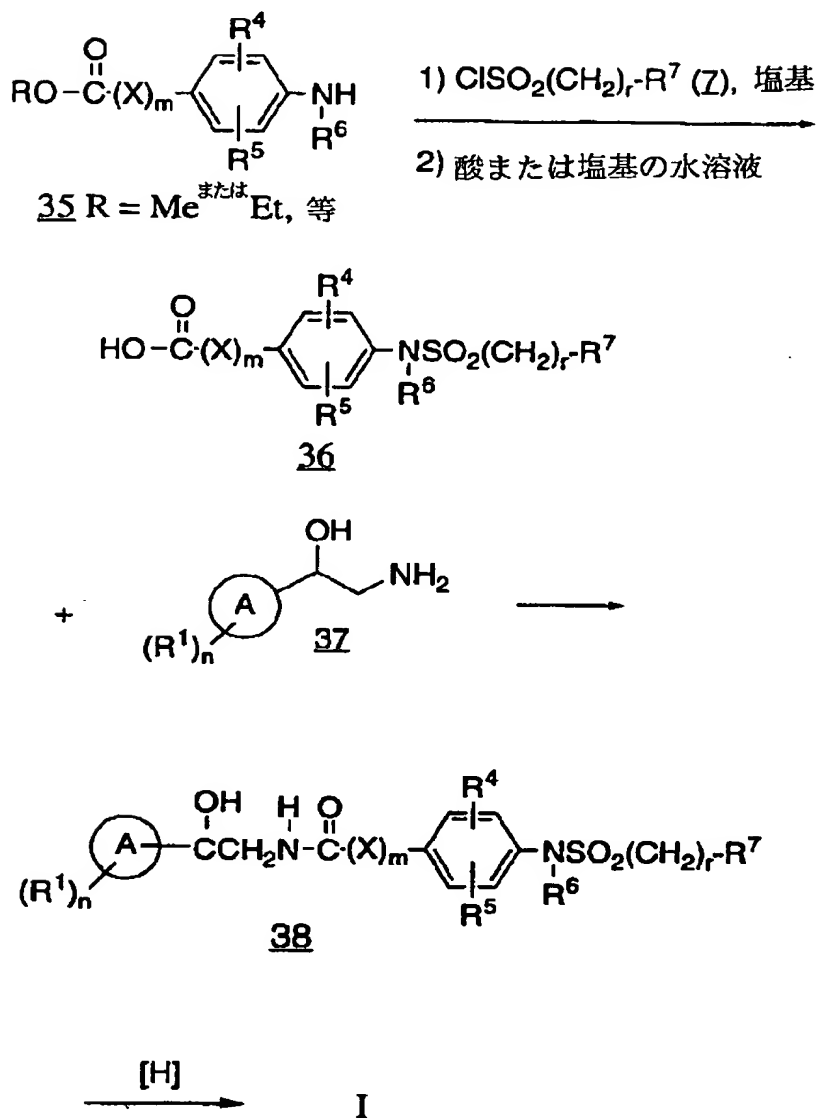
スキーム 13



R²およびR³が水素である本発明の化合物（I）は、スキーム 14 に示されているように、式 36 の酸中間体および式 37 のアミノアルコールから調製することもできる。酸 36 は対応するエステル 35、代表的にはメチルエステルまたはエチルエステルから、塩化スルホニル 7 および、ピリジンのような

塩基で処理し、酸または塩基水溶液でエステルを加水分解することにより得られる。酸 36 は、ベンゾトリアゾリル-N-オキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートまたは 1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミドメチオダイドのようなカップリング剤を用いて、文献において知られているかまたは当業者に知られている方法により容易に調製されるアミン 37 にカップリングされて、アミド 38 を与える。これを、還元剤、典型的にはボランで処理して所望の化合物 I を提供する。

スキーム 14



一般式 I で示される化合物は、例えば、適当な溶媒、例えばメタノールもしくは酢酸エチルまたはその混合物から分別結晶

することによりエナンチオマーのジアステレオマー対に分離することができる。このように得られるエナンチオマーの対は、従来手段により、例えば分割剤としての光学活性酸の使用により個々の立体異性体に分離することができる。

また、既知の構造の光学的に純粋な出発材料を用いた立体特異的合成により一般式 I で示される化合物の任意のエナンチオマーを得ることができる。

本発明の化合物は、無機および有機酸を用いて誘導される塩のような薬学的に許容できる酸付加塩の状態で単離することができる。そのような酸の例は、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、蟻酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、マレイン酸、コハク酸、マロン酸等である。さらに、カルボキシまたはテトラゾールのような酸官能基を含む化合物を、対イオンをナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム等から、同様に有機塩基から選択することのできる無機塩として単離することができる。

既に示したように、本発明の化合物は有効な薬理的特性を有する。

本発明は、活性治療物質として用いるための一般式 I で示さ

れる化合物または薬学的に許容できるその塩も提供する。

本発明は、ヒトまたはヒト以外の動物において肥満の治療に用いるための一般式 I で示される化合物または薬学的に許容できるそのエステル若しくはその塩を提供する。

本発明は、さらに、ヒトまたはヒト以外の動物において高血糖（糖尿病）の治療に用いるための一般式 I で示される化合物または薬学的に許容できるそのエステル若しくはその塩を提供する。

糖尿病は、適当な血糖値を維持できないことになる、グルコースの産生および利用の代謝欠陥により特徴付けられる。これらの欠陥の結果、血液グルコースの上昇すなわち高血糖がもたらされる。糖尿病の治療の研究は、絶食および食後の血糖値を正常化する試みに集中している。治療は、外因性インシュリンの非経口投与、薬剤の経口投与および食事療法である。

現在、二つの主要な種類の糖尿病が認識されている。タイプ I 糖尿病、すなわちインシュリン依存性糖尿病は、グルコースの利用を制御するホルモンであるインシュリンの絶対的欠乏の結果である。タイプ II 糖尿病、すなわちインシュリン非依存性糖尿病は、インシュリン値が通常または高くなったときにしば

しば発生し、組織がインシュリンに十分に反応できなくなった結果とみられる。大部分のタイプ II 糖尿病患者が肥満でもある。

さらに、本発明の化合物は、トリグリセリド値およびコレステロール値を低下させ、高密度リポ蛋白値を上昇させるものであり、従って、そのような低下（および上昇）が有効であると考えられる病状の解決に有用である。すなわち、本発明の化合物は、冠状、脳血管および末梢動脈のアテローム硬化病、心臓血管病および関連する病気の治療に加えて、高グリセリド血症、高コレステロール血症および低HDL（高密度リポ蛋白）値の症状の治療において用いることができる。

従って、本発明において、式（I）で示される化合物または薬学的に許容できるその塩の薬学的有効量を、必要としている動物に投与することを含んでなる、トリグリセリドおよび／またはコレステロール値を低下させるおよび／または高密度リポ蛋白値を上昇させる方法が提供される。本発明はさらに、式（I）で示される化合物または薬学的に許容できるその塩の薬学的有効量を、アテローム硬化症の治療を必要としている動物に投与することを含んでなる、アテローム硬化症を治療する方法を提供する。組成物は、糖尿病および肥満の治療のための以

下に詳説するものと同様の一般的方法により処方され投与される。それらは、アテローム硬化症および関連する症状を治療するために使用することが知られている他の活性成分、例えば、クロフィブレート、ベザフィブレートおよびゲムフィブロジルのようなフィブレート；HMG-CoAレダクターゼ阻害剤のようなコレステロール生合成の阻害剤、例えばロバスタチン、シンバスタチンおよびプラバスタチン；コレステロール吸収の阻害剤、例えばベータシトステロールおよび（アシルCoA：コレステロールアシルトランスフェラーゼ）阻害剤、例えばメルリンアミド（melinamide）；アニオン交換樹脂、例えばコレスチルアミン（cholestyramine）、コレスチポール（colestipol）または架橋デキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体；ニコチンアルコール、ニコチン酸またはその塩；ビタミンE；およびサイロミメチクス（thyromimetics）も含み得る。

本発明の化合物は、腸運動性を低下させる効果も有しており、過敏性大腸症候群のような種々の胃腸疾患の治療における補助に有用性がある。非括約平滑筋収縮の運動性を β_3 アドレナリ

ン受容体における活性により制御することが提案されている。 β_1 および β_2 受容体における活性が僅かである β_3 特異性作用物質の有用性は、心臓血管に同時に影響を与えることなく腸の運動性の薬理的制御の補助となる。本発明の化合物は、通常以下に記載されているように、糖尿病および肥満の治療に用いるときと同様の投与量で投与される。

予想外に、 β_3 アドレナリン受容体において作用物質として作用する化合物が胃腸疾患、特に消化系潰瘍、食道炎、胃炎および十二指腸炎（H. pyloriにより誘発されるものを含む）、腸潰瘍（炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病および直腸炎を含む）、および胃腸潰瘍の治療において有用であり得ることも発見された。

さらに、 β_3 アドレナリン受容体は、肺内のある感覚線維の神経ペプチドの放出を抑制する効果があることが示された。感覚神経は、咳を含む気道の神経性炎症に重要な役割を果たし得るので、この特異性 β_3 作用物質は、心肺系への最少限の影響を伴って、喘息のような神経性炎症の治療において有用であり得る。

β_3 アドレナリン受容体は、脳において β_3 受容体を刺激することにより選択的抗うつ作用を生じさせることもでき、従って、本発明の化合物のさらなる用途は抗うつ薬である。

本発明の活性化合物は、例えば不活性希釈剤とともにまたは同化性食用キャリアとともに薬剤組成物として経口投与することができ、または、硬質または軟質外皮カプセルに詰め込んで、または圧縮して錠剤にするか、あるいは食事の食物に直接組み込むことができる。舌下投与を含む経口治療投与のために、これら活性化合物を賦形剤に組み込み、錠剤、丸剤、カプセル、アンプル、サッシェ、エリキシル、懸濁液、シロップ等の状態で用いることができる。そのような組成物および製剤は、少なくとも0.1%の活性化合物を含むべきである。これら組成物中の活性化合物の%は、もちろん変更可能であり、約2重量%～60重量%の間が都合良い。その治療に有用な組成物中の活性化合物の量は、有効投与量が得られる量である。活性化合物は、例えば液滴またはスプレーとして鼻腔内投与することもできる。

使用する活性成分の有効投与量は、使用する特定の化合物、投与形式、治療する症状、および治療する症状の重篤度により

変化し得る。

糖尿病および／または高血糖を治療する場合、通常、本発明の化合物を、一日当たりの投与量を動物の体重1kg当たり約0.1ミリグラム～約100ミリグラムとして、好ましくは1日に2～6回に分けて、または徐放形態で投与する場合に好ましい結果が得られる。大部分の大型哺乳類の場合、1日当たりの合計投与量は、約1.0ミリグラム～約1000ミリグラム、好ましくは約1ミリグラム～約50ミリグラムである。70kgの成人の場合、合計1日投与量は、通常、約7ミリグラム～約350ミリグラムである。この投与規則は、最良の治療反応が得られるように調節することができる。

肥満を、糖尿病および／または高血糖と共に、または単独で治療する場合、通常、本発明の化合物を1日当たり動物の体重1kg当たり1ミリグラム～約1000ミリグラムとして、好ましくは1日に2～6回に分けて、または徐放形態で投与する場合に満足できる結果が得られる。大部分の大型哺乳類の場合、1日当たりの合計投与量は、約10ミリグラム～約10000ミリグラム、好ましくは約10ミリグラム～約500ミリグラムである。70kgの成人の場合、合計1日投与量は、通常、

約70ミリグラム～約3500ミリグラムである。この投与規則は、最良の治療反応が得られるように調節することができる。

錠剤、丸剤、カプセル等は、ガムトラガカント、アカシア、トウモロコシ澱粉またはゼラチンのようなバインダー；磷酸二カルシウムのような賦形剤；トウモロコシ澱粉、ジャガイモ澱粉、アルギニン酸のような分解剤；ステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤；およびスクロース、ラクトースまたはサッカリンのような甘味剤も含み得る。投与形状がカプセルの場合、前述の種類の物質に加えて脂肪油のような液状キャリアを含み得る。

投与単位の物理的形状を修正するためにまたは被膜として種々の他の物質が存

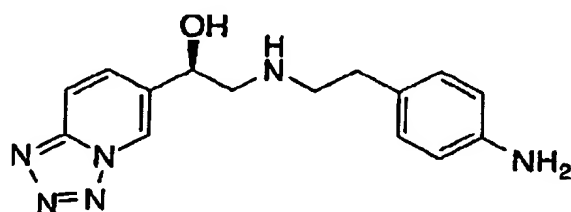
在してもよい。例えば、錠剤をシェラック、糖またはその両方で被覆してよい。シロップまたはエリキシルは、活性成分に加えて、甘味剤としてスクロース、防腐剤としてメチルおよびプロピルパラベン、染料およびチェリーまたはオレンジ風味のような風味料を含んでもよい。

これらの活性化合物は、非経口投与してもよい。これら活性化合物の溶液または懸濁液を、ヒドロキシプロピルセルロース

のような界面活性剤を適当に混ぜて水で調製することができる。懸濁液は、グリセリン、液状ポリエチレングリコールおよびそれらの油中混合物で調製することもできる。通常の貯蔵および使用条件下において、これらの製剤は微生物の成長を防止するために防腐剤を含む。

注射に用いるのに適した薬剤形状は、滅菌注射用溶液または分散液の即座の調製のための滅菌粉末および滅菌水溶液または分散液を含む。全ての場合に、形状は滅菌されており、容易に注射できる程度の液状でなくてはならない。それは、製造および貯蔵の条件下に安定でなくてはならず、細菌および真菌のような微生物の汚染作用に対して防腐性でなくてはならない。キャリアは、例えば水、エタノール、ポリオール（例えばグリセリン、プロピレングリコールおよび液状ポリエチレングリコール）、それらの適当な混合物、および植物油を含む溶媒または分散媒体であり得る。

実施例 1



(R) - N - [2 - [4 - (アミノフェニル)] エチル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - (テトラゾロ [1, 5 - a] ピリド - 6 - イル) エチルアミン

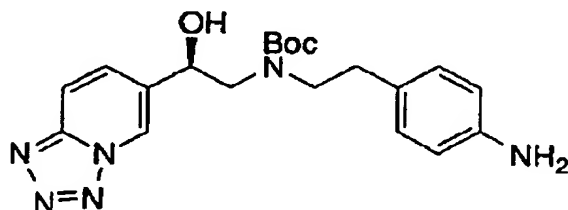
(R) - 2 - (テトラゾロ [1, 5 - a] ピリド - 6 - イル) オキシラン (この化合物の合成のためにフィッシャー (F i s h e r) およびヴィフラット (W y

v r a t t) の欧州特許出願0 3 1 8 0 9 2 A 2を参照されたい) 1. 6 g (10 mmol) および2-(4-アミノフェニル) エチルアミン4. 1 g (30 mmol) のメタノール30 ml 中溶液を5時間加熱還流した。反応混合液を濃縮し、残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィー(2%メタノール/98%塩化メチレン)にかけて表記化合物1. 69 g (56%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9. 01 (d,

1H, $J=1. 3$ Hz), 8. 02 (d, 1H, $J=9. 2$ Hz), 7. 82 (dd, 1H, $J=1. 3, 9. 2$ Hz), 6. 94 (d, 2H, $J=6. 3$ Hz), 6. 63 (d, 2H, $J=6. 3$ Hz), 4. 91 (m, 1H), 2. 82 (m, 4H), 2. 67 (t, 2H, $J=7. 1$ Hz)。

実施例 2



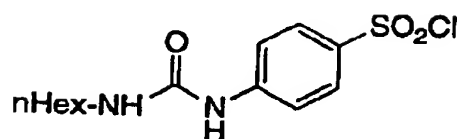
(R)-N-[2-[4-(アミノフェニル)]エチル]-2-ヒドロキシ-2-(テトラゾロ[1,5-a]ピリド-6-イル)エチルカルバミン酸 1, 1-ジメチルエチルエステル

実施例1からのアミン1. 69 g (56. 7 mmol) およびジ-第3-ブチルジカーボネート1. 23 g (56. 7 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) 10 ml 中溶液を0℃で2時間攪拌した。反応混合液を濃縮し、残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィー(4%メタノール/96%塩化メチレン)にかけて表記化合物2. 2 g (97%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8. 96 (s, 1H), 8. 05 (m, 2H), 7. 85 (m, 2H), 6. 93 (dd, 2H, $J=7. 7, 8. 3$ Hz), 6. 66 (d, 2H, $J=8. 3$ Hz), 4. 99 (m, 1H), 3. 49 (m, 4H), 2. 70 (t, 2H, $J=6. 5$ Hz), 1.

26 (s, 9H)。

実施例 3



4- (ヘキシルアミノカルボニルアミノ) ベンゼンスルホニルクロライド

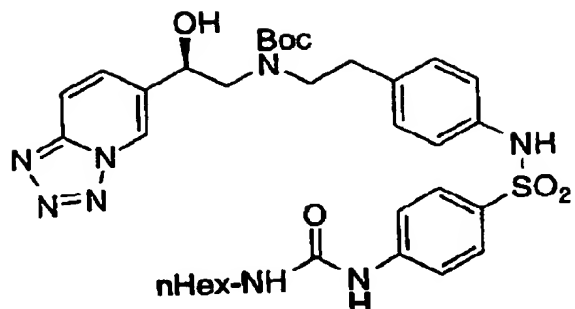
フェニルイソシアネート10ml (9.2mmol) のTHF (150ml) 中溶液に、0℃でヘキシルアミン12.15ml (9.2mmol) を滴下し、1時間攪拌した。溶媒を減圧除去し、得られたヘキシルフェニル尿素をさらに精製することなく使用した。

6g (2.7mmol) を0℃でクロロスルホン酸に20分

かけて添加し、続いて60℃で2時間加熱した。冷却後、混合物を氷/水 (100ml) に添加し、水相をEtOAc (3×100ml) で抽出した。合せた有機相をブライン (50ml) で洗い、MgSO₄で乾燥し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, 75%ヘキサン/25%酢酸エチル) により精製して表記化合物6g (70%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.85 (d, 2H, J=9.6 Hz), 7.54 (d, 2H, J=9.6 Hz), 6.79 (br. s, 1H), 4.71 (br. s, 1H), 3.23 (t, 2H, J=8 Hz), 1.54~1.44 (m, 2H), 1.33~1.20 (m, 6H), 0.91~0.79 (m, 3H)。

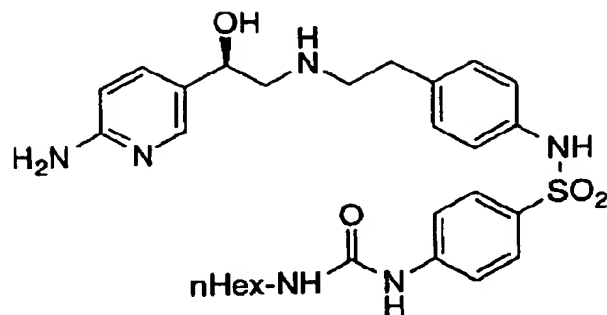
実施例 4



(R) - N - [4 - [2 - [N - (1, 1 - ジメチルエトキシカルボニル) - N
- [2 - ヒドロキシ - 2 - (テトラゾロ [1, 5 - a] ピリド - 6 - イル)] エ
チル] アミノ] エチル] フェニル] - 4 - (ヘキシルアミノカルボニルアミノ)
ベンゼンスルホンアミド

実施例 2 からの Boc-化合物 0.200 g (0.502 mmol) の塩化メチレン 3 mL 中溶液に、攪拌下、ピリジン 80 mg (1.00 mmol) を添加し、続いて実施例 3 からの塩化スルホン 0.16 g (0.75 mmol) を添加した。5 時間攪拌後、反応混合液を濃縮し、残渣をシリカゲルによるクロマトグラフィー (10% メタノール / 90% 塩化メチレン) にかけて表記化合物 0.303 g (88%) を得た。

^1H NMR (400 Hz, CD_3OD) δ 8.95 (s, 1H), 8.0~8.08 (m, 1H), 7.75~7.87 (m, 1H), 7.40~7.62 (m, 4H), 7.00 (m, 4H), 4.95 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 1.52 (t, 2H, $J=6.0$ Hz), 1.33 (m, 8H), 1.21 (s, 9H), 0.90 (t, 3H, $J=6.0$ Hz)。



(R) -N-[4-[2-[2-[2-ヒドロキシ-2-(6-アミノピリジン-3-イル)エチル]アミノ]エチル]フェニル]-4-(ヘキシルアミノカルボニルアミノ)ベンゼンスルホンアミド

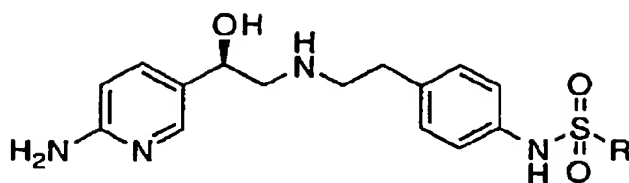
実施例4からのテトラジン0.302g (0.44mmol)、塩化錫(II)二水和物0.20g (0.88mmol) および濃塩酸0.3mlのメタノール2ml中混合液を5時間加熱還流した。反応混合液を濃縮し、逆相MPLC (C8, 47%メタノール/53 0.1%トリフルオロ酢酸緩衝液)で精製して表記化合物0.32g (78%)をそのビストリフルオロ酢酸塩として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.96 (dd, 1H, $J=2.0, 9.2$ Hz), 7.86 (d, 1H,

$J=2.0$ Hz), 7.59 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.43 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.14 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.07 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.03 (d, 1H, $J=9.2$ Hz), 4.92 (m, 1H), 3.23 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.93 (m, 2H, 4.0 Hz), 1.49 (t, 2H, $J=6.0$ Hz), 1.32 (m, 8H), 0.91 (t, 3H, $J=6.0$ Hz); CI MS m/z 555 ($M+1$)。

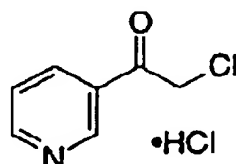
実施例1～5に概略した手順に従って、表1中に挙げた化合物を調製した。

表 1



実施例	R	選択された ^1H NMR (CD_3OD) データ
6	フェニル, トリフルオロ酢酸塩	7.74 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.45 (m, 2H)
7	2-ナフチル, トリフルオロ酢酸塩	7.93 (m, 4H), 7.75 (d, 1H, J $=1.7$ Hz), 7.61 (m, 2H)
8	3-キノリニル, トリフルオロ酢酸塩	9.00 (d, 1H, $J=2.3$ Hz), 8.06 (m, 2H), 7.94 (m, 2H), 7.72 (t, 1H, $J=7.2$ Hz)
9	1, 2-ベンズイソオキサ ゾール-5-イル, トリフルオロ酢酸塩	9.02 (s, 1H), 8.30 (d, 1H, J $=1.3$ Hz), 7.90 (m, 1H), 7.77 (m, 1H)
10	4-ヨードフェニル, トリフルオロ酢酸塩	7.83 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 7.46 (d, 2H, $J=8.6$ Hz)
11	4-[(N-ヘキシル, N-メチルアミノカルボニ ル) アミノ] -フェニル, トリフルオロ酢酸塩	7.62 (d, 2H, $J=4.6$ Hz), 7.48 (d, 2H, $J=4.6$ Hz), 2.99 (s, 3H)
12	4-[(N, N-ジメチル -アミノカルボニル) アミ ノ-フェニル, トリフルオロ酢酸塩	3.0 (s, 6H)
13	4-(3-ヘキシル-2- イミダゾリジノン-1- イル) フェニル, トリフルオロ酢酸塩	3.88-3.83 (m, 2H), 3.57- 3.50 (m, 2H), 2.89-2.95 (m, 2H), 1.61-1.52 (m, 2H), 1.37-1.30 (m, 6H), および 0.93 -0.88 (m, 3H)

実施例 14



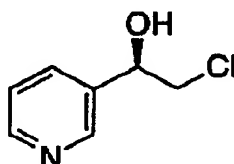
3-(2-クロロアセチル)ピリジン塩酸塩

3-アセチルピリジン12g (11ml, 100mmol)のエチルエーテル100ml中溶液に、1Mエーテル性塩化水素100mlを添加した。得られた沈殿物を濾過し、15.0g (95.2mmol)を収集し、磁気攪拌棒を備えた500ml丸底フラスコに仕込んだ。これに酢酸中1M塩化水素95mlを添加した。全ての固体が溶解するまで混合物を攪拌した後、N-クロロスクシンイミド(NCS)12.7g (95.2mmol)を一度に添加した。溶液は黄色に変わり、NCSは徐々に溶解した。4時間後、白色沈殿物が形成した。混合物を2.5日間攪拌した。次に混合物を濾過した。収集された固体を酢酸10mlおよびエチルエーテル200mlで洗って表記化合物15.2g (83%)を白色固体として得た。

^1H NMR (200 MHz, d_6 -DMSO) δ 9.22

(t, 1H, $J=1$ Hz), 8.29 (dd, 1H, $J=1.6, 5.1$ Hz), 8.55 (td, 1H, $J=2, 8.1$ Hz), 7.82 (ddd, 1H, $J=0.8, 5.1, 8.1$ Hz), 5.27 (s, 2H)。

実施例 15



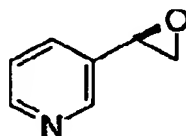
(R)- α -クロロメチル-3-ピリジンメタノール

(-) -B-クロロジイソピノカンフェイルボラン [(-) -DIP-Cl] 3.67g (11.5mmol)のTHF11ml中溶液に、攪拌下、 -25°C で、実施例14からの生成物1.00g (5.21mmol)のTHF5ml中スラリーをカニューレを介して添加した。トリエチルアミン0.80ml (5.79mmol)の添加後、反応混合物を -25°C で4日間攪拌した。この混合物に、水10mlを添加し、それを室温まで温めた。混合物に酢酸エチル20mlを添加し、有機相を分離した。水相を飽和NaHCO₃溶液で中和し、次に、

酢酸エチルで6回抽出した。合せた有機相を減圧下に濃縮して黄色油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル，75%－100%酢酸エチルーヘキサン）により精製して表記化合物561mg（68%）を淡黄色油状物として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.58 (d, 1H, $J=1.8$ Hz), 8.46 (dd, 1H, $J=4.9, 1.5$ Hz), 7.90 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.44 (dd, 1H, $J=7.9, 4.9$ Hz), 4.93 (m, 1H), 3.75 (m, 2H)。

実施例 16



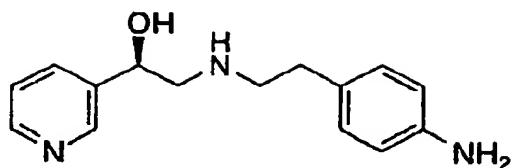
(R)－(ピリド－3－イル) オキシラン

実施例15からの生成物557mg（3.55mmol）のアセトン16ml中溶液に、炭酸カリウム1.80gを添加した。混合物を20時間加熱還流し、次に室温に冷却した。混合物を濾過し、濾過液を減圧下に蒸発させた。フラッシュ

クロマトグラフィー（シリカゲル，2%メタノール－塩化メチレン）により精製して表記化合物262mg（61%）を淡黄色油状物として得た。

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 3.86 (dd, 1H, $J=4.0, 2.5$ Hz), 3.17 (dd, 1H, $J=5.4, 4.0$ Hz), 2.80 (dd, 1H, $J=5.4, 2.5$ Hz)。

実施例 17



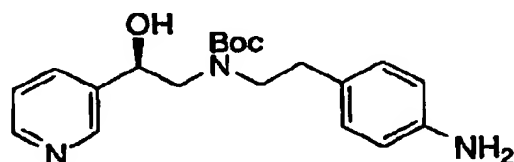
(R) -N- [2- [4- (アミノフェニル) エチル] -2-ヒドロキシ-2-
(ピリド-3-イル) エチルアミン

4-アミノフェネチルアミン 377 mg (2.44 mmol) のメタノール 10 ml 中溶液に、実施例 16 からの生成物 300 mg (2.48 mmol) のメタノール 15 ml 中溶液を添加した。混合物を 16 時間加熱還流し、次に室温に冷却し

た。メタノールを減圧下に除去し、残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル, 6~8% メタノール, 1% アンモニア-塩化メチレン) により精製して表記化合物 101 mg (16%) と共に混合物 279 mg を得、該混合物を再度クロマトグラフィー (5% メタノール, 1% アンモニア-塩化メチレン) にかけて、さらに表記化合物 54 mg (9%) を白色かかった固体として得た。

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (d, 1H, $J=1.8$ Hz), 8.43 (dd, 1H, $J=4.8, 1.4$ Hz), 7.81 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 6.95 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 6.67 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 4.81 (m, 1H), 2.90~2.65 (m, 6H)。

実施例 18



(R) -N- [2- [4- (アミノフェニル) エチル] -2-ヒドロキシ-2-
(ピリド-3-イル) エチルカルバミン酸 1,1-ジメチルエチルエステル

ジ-第3-ブチルジカーボネート 386 mg (1.77 mmol) の THF 3

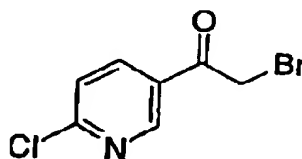
． 5 m l 中溶液を、実施例 17 からの生成物 456 m g (1 . 77 m m o l) の THF 3 . 6 m l 中スラリーで 0℃ に冷却したものに、攪拌下、カニユーレを介して添加した。黄色溶液を 0℃ で 3 時間攪拌し、次に、THF を減圧下に除去した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, 10%メタノール, 1%アンモニア-塩化メチレン) により精製して表記化合物 549 m g (87%) を白色がかった固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD, 回転異性体の混合) δ 8.45 (m, 2H), 7.83 (d, 0.6H, J=7.4 Hz), 7.78 (d, 0.4H, J=6.9 Hz), 7.41 (m, 1H), 6.94 (d, 0.8H, J=8.0 Hz), 6.89 (d, 1.2H, J=7.8 Hz), 6.66 (d, 2H, J=7.3 Hz), 4.89 (m, 1H), 3.41~3.21 (m, 4H), 2.67

(m, 2H), 1.39 (s, 5.4H), 1.36 (s, 3.6H)。

実施例 18 におけるアニリン誘導体の別の合成法を実施例 19~23 に記載する。

実施例 19



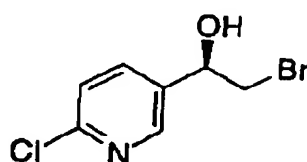
2-クロロ-5-(2-ブロモアセチル)ピリジン塩酸塩

2-クロロ-5-アセチルピリジン 784 m g の THF 10 m l 中溶液を、ジブロモバルビツル酸 (DBBA) 1.44 g の THF 10 m l 中溶液にカニユーレを介して添加した。得られた溶液を 50~55℃ で 12 時間加熱し、次にさらに DBBA 0.72 g を添加した。50~55℃ で 2.5 時間以上攪拌した後、DBBA 0.36 g を添加した。混合物を 2 時間攪拌し、その時点で一部分を NMR で分析すると 87% 転化していた。反応混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で 2 回、水およびブラインで洗い、硫酸マグネ

シウムで乾燥し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル，15%酢酸エチル／ヘキサン）により精製して表記化合物0.86g（73%）を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.96 (d, 1H, $J=2.6$ Hz), 8.21 (dd, 1H, $J=2.5, 8.3$ Hz), 7.46 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 4.37 (s, 2H)。NMRは、対応する2-ブロモ誘導体の存在も示した。合成中、 $\sim 4:1$ 混合物を用いた。

実施例 20



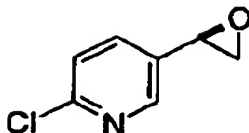
(R)- α -ブロモメチル-3-(6-クロロピリジン)メタノール

(-) -DIP-Clの602mg (1.88mmol)のTHF 0.5ml中溶液に、 -25°C で、実施例19からのケトン200mgのTHF 1.5ml中溶液を -25°C でカニューレを介して添加した。反応混合物を -25°C で17時間攪拌

した。次に、反応混合物を水の添加によりクエンチし、エーテルで抽出した。エーテル相を酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で2回、水およびブラインで洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル，15%および25%酢酸エチル／ヘキサン）により精製して表記化合物170mg（84%）を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 4.97 (m, 1H), 3.61 (dd, 1H), 3.50 (dd, 1H), 2.85 (d, 1H)。

実施例 21



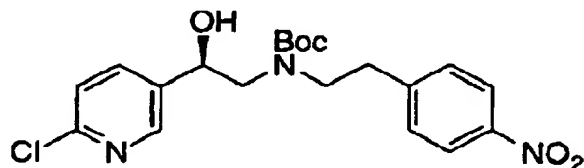
(R) - (2-クロロピリド-5-イル) オキシラン

実施例 20 からのブromoアルコール 100 mg の 1 : 1 THF : 水の 2 ml 中溶液に、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 1 ml を添加した。混合物を 10 分間攪拌した。それを次にジクロロ

メタンで 3 回抽出した。合せた有機相を水で 2 回およびブラインで洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して表記化合物 98 mg (93%) を得、それをさらに精製することなく使用した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 3.86 (dd, 1H), 3.18 (dd, 1H), 2.78 (dd, 1H)。

実施例 22



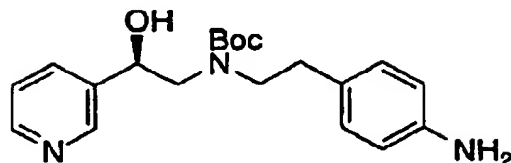
(R) - N - [2 - [4 - (ニトロフェニル) エチル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - (2-クロロピリド-5-イル) エチルカルバミン酸 1, 1-ジメチルエチル エステル]

実施例 17 および 18 に概略した手順に従って、実施例 21 からのエポキシドおよび 4-ニトロフェニルエチルアミンから表記化合物を調製した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (d, 1H, $J = 1.3$ Hz), 8.13 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.66 (br m, 1H), 7.30 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.27 (br m, 1H)

, 4.94 (br m), 3.38 (br m, 4H), 2.84 (br m, 2H), 1.40 (s, 9H)。

実施例 23

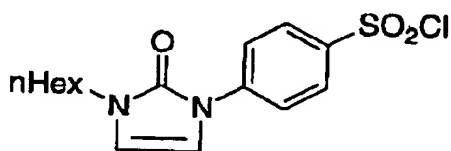


(R) -N-[2-[4-(アミノフェニル)エチル]-2-ヒドロキシ-2-(ピリド-3-イル)エチルカルバミン酸 1, 1-ジメチルエチルエステル

実施例22からのニトロ化合物80mg (0.19mmol)のエタノール2ml中溶液に、5N水酸化ナトリウム水溶液0.114ml (0.57mmol)およびラネーニッケル20mgを添加した。反応混合物を45psiの水素圧下、室温で16時間振盪した。混合物を一塩基性リン酸ナトリウム飽和

水溶液で中和し酢酸エチルで3回抽出した。合せた有機相を水およびブラインで洗い、乾燥(硫酸マグネシウム)し、濃縮して実施例18で調製したサンプルと同じ表記化合物40mg (59%)を得た。

実施例 24



4-(3-ヘキシル-2-イミダゾリン-1-イル)フェニルスルホニルクロライド

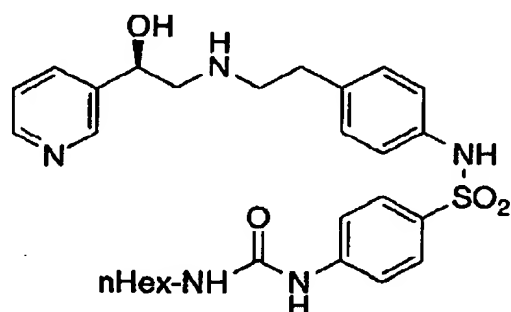
ヘキシルヨージド(50mmol, 7.38ml)を、2-アミノアセトアルデヒドジメチルアセタール(100mmol, 11ml)および炭酸カリウム(50mmol, 6.9g)のDMF(10ml)中混合物に0℃で添加した。16時間攪拌してから、酢酸エチル(200ml)で希釈し、セライトプラグを通して溶液を濾過した。減圧下に濃縮してから、カラムクロマトグラフィー(溶離

液：酢酸エチル）によりN-ヘキシル 2-アミノアセトアルデヒドジメチルアセタール（7.39

g, 78%）を無色油状物として得た。

アミン（38.6mmol, 7.3g）の塩化メチレン（100ml）中溶液に、0℃で、4-（クロロスルホニル）フェニルイソシアネート（38.6mmol, 8.4g）を添加した。反応混合物を透明な溶液が形成されるまで20分間攪拌し、1：1水：トリフルオロ酢酸（合計100ml）を添加した。16時間激しく攪拌し、層を分離し、有機層を酢酸エチル（500ml）で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液（4×50ml），ブライン（50ml）で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮した。カラムクロマトグラフィー（溶離液：3ヘキサン／1酢酸エチル）により表記化合物を淡黄色結晶（8.8g, 67%）として得た。

実施例 25



(R)-N-[4-[2-[2-ヒドロキシ-2-（ピリジン-3-イル）エチル]アミノ]エチル]フェニル]-4-（ヘキシルアミノカルボニルアミノ）ベンゼンスルホンアミド

実施例18からの生成物302mg（0.845mmol）およびピリジン137ml（1.69mmol）の塩化メチレン10ml中溶液に、実施例3からの4-（ヘキシルアミノカルボニルアミノ）ベンゼンスルホンクロライド296mg（0.928mmol）を添加した。反応液を12時間攪拌し、次に溶媒を減圧下に除去した。フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル，6%メタノール，0.5%アンモニア-塩化メチレン）により精製してBOC-保護表記化

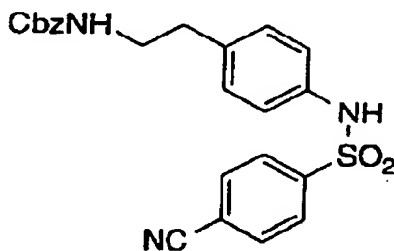
合物468mg (87%)を得た。

BOC-保護表記化合物468mg (0.731mmol)の塩化メチレン5mlおよびトリフルオロ酢酸5ml中溶液を30分間攪拌し、次に減圧下に揮発性成分を除去した。残渣を10%メタノール/トルエンで2回、メタノールで2回共沸させ、次に減圧下に乾燥して表記化合物521mg (93%)をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.88 (s,

1H), 8.79 (d, 1H, $J=5.5$ Hz), 8.53 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 7.99 (m, 1H), 7.59 (dd, 2H, $J=6.9$, 1.9 Hz), 7.43 (dd, 2H, $J=6.9$, 1.9 Hz), 7.15 (dd, 2H, $J=8.6$, 2.1 Hz), 7.08 (dd, 2H, $J=8.6$, 2.1 Hz), 5.23 (m, 1H), 3.40~3.10 (m, 6H), 2.94 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.32 (m, 6H), 0.90 (m, 2H)。

実施例 26



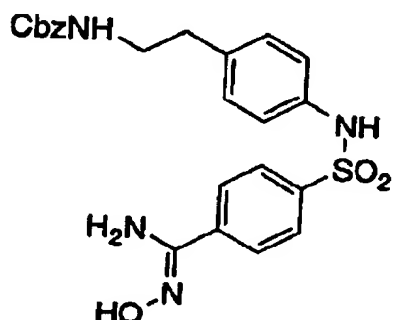
(N) - [4 - [2 - [(フェニルメトキシカルボニル) アミノ] エチル] フェニル] - 4 - シアノベンゼンスルホンアミド

実施例4に概略された手順に従って、2-(4-アミノフェニル)エチルカルバミン酸フェニルメチルエステル(フィッシャー(Fisher)らの欧州特許出願0611003

A1, 1994)および4-シアノベンゼンスルホニルクロライドから表記化合物を調製した。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 7.69 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 7.32 (m, 5H), 7.06 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 6.96 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 6.75 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.71 (t, br, 1H), 3.38 (q, 2H, $J=6.9$ Hz), 2.74 (t, 2H, $J=7.0$ Hz)。

実施例 27

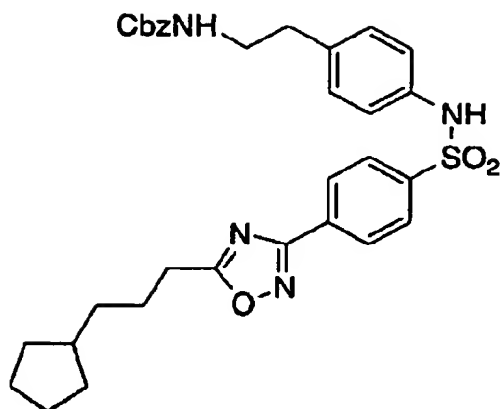


(N) - [4 - [2 - [(フェニルメトキシカルボニル) アミノ] エチル] フェニル] - 4 - アミノオキシミドメチル) ベンゼンスルホンアミド

実施例26からのニトリル (2.71 g, 6.23 mmol)、無水エタノール (65 ml)、微粉碎 K_2CO_3 (5.17 g, 37.4 mmol) およびヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.17 g, 31.2 mmol) の混合物を6時間還流した。エタノールを減圧下に除去した。得られた固体を酢酸エチルに溶解し、水で3回洗った。有機相を減圧下に濃縮して表記化合物 2.87 g (98%) を白色粉末として得たが、それは続く工程で用いるのに十分に純粋であった。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.71 (s, 4H), 7.31 (m, 5H), 7.04 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 6.99 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 5.02 (s, 2H), 3.25 (t, 2H, $J=6.8$ Hz), 2.67 (t, 2H, $J=6.7$ Hz)。

実施例 28

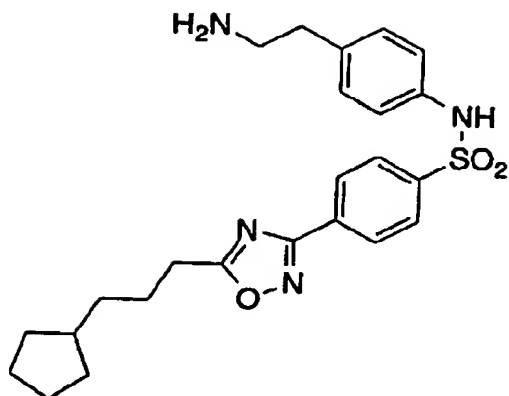


(N) - [4 - [2 - [(フェニルメトキシカルボニル) アミノ] エチル] フェニル] - 4 - [5 - (3 - シクロペンチルプロピル) - [1, 2, 4] - オキサジアゾール - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド

実施例 27 からの化合物 (0.468 g, 1.00 mmol) の乾燥ピリジン (5.0 ml) 中溶液に、4-シクロペンチルブチリルクロライド (0.175 g, 1.00 mmol) を添加した。混合物を 3.5 時間還流した。ピリジンを減圧下に除去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (35%ヘキサン中酢酸エチル) により精製して表記化合物 0.152 g (26%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 7.81 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 7.31 (m, 5H), 7.03 (d, 2H, $J=8.1$ Hz), 6.97 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 6.67 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.70 (t, br, 1H), 3.37 (q, 2H, $J=6.5$ Hz), 2.91 (t, 2H, $J=7.6$ Hz), 2.72 (t, 2H, $J=7.0$ Hz), 1.90~1.70 (m, 5H), 1.65~1.30 (m, 6H), 1.06 (m, 2H)。

実施例 29

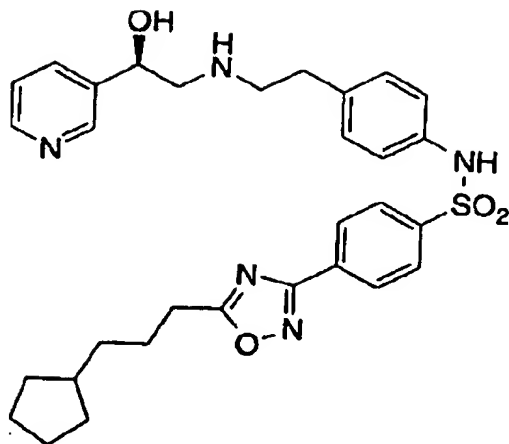


N-[4-(2-アミノエチル)フェニル]-4-[5-(3-シクロペンチル
プロピル)-[1,2,4]-オキサジアゾール-3-イル]ベンゼンスルホン
アミド

実施例28からのC b zアミン(0.145g, 0.246mmol)、炭素担持水酸化パラジウム(0.02g)および氷酢酸(5.0ml)の混合物を2時間水素化した。酢酸を減圧下に除去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(1:9のメタノール中10%水酸化アンモニウム:塩化メチレン)により精製して表記化合物0.058g(52%)を得た:

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.11 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 7.87 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 7.06 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 7.02 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 2.97 (t, 2H, $J=7.5$ Hz), 2.84 (t, 2H, $J=6.9$ Hz), 2.67 (t, 2H, $J=7.5$ Hz), 1.90~1.75 (m, 5H), 1.70~1.40 (m, 6H), 1.12 (m, 2H)。

実施例 30

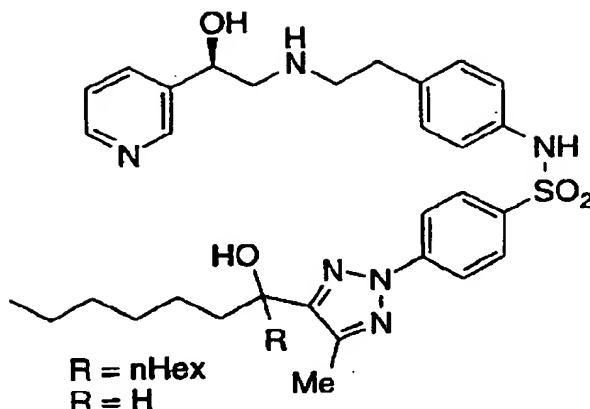


(R) -N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (ピリジン-3-イル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -4- [5- (3-シクロペンチルプロピル) - [1, 2, 4] -オキサジアゾール-3-イル] ベンゼンスルホンアミド

実施例29からのアミン (0.053 g, 0.117 mmol) の乾燥メタノール (30.0 ml) 中溶液に、実施例16からの3-ピリジンエポキシド (0.021 g, 0.175 mmol) を添加した。得られた溶液を一晩還流した。濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (13%塩化メチレン中メタノール) により精製して表記化合物0.01 g (15%) を得た：

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (d, 1H, $J=1.9$ Hz), 8.42 (dd, 1H, $J=1.5, 4.8$ Hz), 8.13 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 7.85 (m, 3H), 7.40 (dd, 1H, $J=4.8, 7.8$ Hz), 7.10 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 7.30 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 4.81 (dd, 1H, $J=4.9, 8.1$ Hz), 2.96 (t, 2H, $J=7.5$ Hz), 2.93~2.70 (m, 6H), 1.90~1.72 (m, 5H), 1.68~2.48 (m, 4H), 1.42 (m, 2H), 1.11 (m, 2H)。

実施例 31



(R) - N - [4 - [2 - [[2 - ヒドロキシ - 2 - (ピリジン - 3 - イル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] - 4 - [4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - ヘキシルヘプチル) - 5 - メチル - [1 , 2 , 3] - トリアゾール - 2 - イル] ベンゼンスルホンアミド および (R) - N - [4 - [2 - [[2 - ヒドロキシ - 2 - (ピリジン - 3 - イル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] - 4 - [4 - (1 - (R, S) - ヒドロキシヘプチル) - 5 - メチル - [1 , 2 , 3] - トリアゾール - 2 - イル] ベンゼンスルホンアミド

(R) - N - [4 - [2 - [[2 - ヒドロキシ - 2 - (ピリジン - 3 - イル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] - 4 - (4 - メトキシカルボニル - 5 - メチル - [1 , 2 , 3] - トリアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (実施例 14 ~ 19 に概略された手順に従って調製) 180 mg の蒸留 THF 2 ml 中溶液に、アルゴン雰囲気下、0℃で、2.0 M エーテル中 n - ヘキシルマグネシウムブロミド溶液 2 ml を滴下した。5 分後、反応液を塩化アンモニウム水溶液 5 ml を注意深く添加することによりクエンチし、続いて水層を酢酸エチルで抽出した。合せた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過

し、減圧下に濃縮して粗生成物を得た。2 × 0.5 mm 厚シリカゲルプレート上で 9 : 1 (v / v) ジクロロメタン : メタノールで溶離する分取クロマトグラフィーにより二つのバンド A (20 mg) および B (60 mg) を得た。

A の ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : δ 8.51 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 8.41 (dd, 1H, $J = 1.5, 5$ Hz), 8.01 (dd

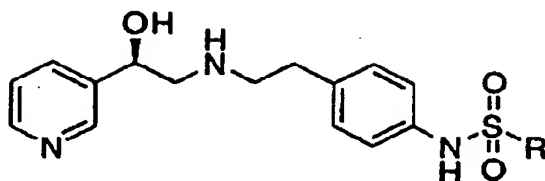
, 2H, $J=2.5, 6.5$ Hz), 7.81 (m, 1H), 7.78 (dd, 2H, $J=2.0, 9.0$ Hz), 7.37 (m, 1H), 7.07; 7.02 (ABq, 4H, $J_{ab}=8.5$ Hz), 4.86 (s, CD_3OH), 4.79 (dd, 1H, $J=7.5, 8$ Hz), 2.9~2.7 (m, 6H), 2.44 (s, 3H), 1.85 (m, 4H), 1.40~1.15 (m, 16H), 0.83 (t, 6H, $J=7$ Hz), これはジヘキシル第3アルコール付加物を示している。マススペクトル; 予想677, 実測677。

Bの 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.51 (d, 1H, $J=2$ Hz), 8.41 (dd, 1H, $J=1.5, 5$ Hz), 8.03 (d, 2H, $J=9$ Hz),

7.78 (d, 2H, $J=9$ Hz), 7.37 (dd, 1H, $J=4.8, 7.7$ Hz), 7.07; 7.02 (ABq, 4H, $J_{ab}=8$ Hz), 4.86 (s, CD_3OH), 4.80 (m, 2H), 2.9-2.7 (m, 6H), 2.38 (s, 3H), 1.87 (m, 2H), 1.44 (m, 1H), 1.4~1.2 (m, 7H), 0.87 (t, 3H, $J=7$ Hz), これはモノヘキシル付加物を示している。マススペクトル; 予想591 (ヘキシルケトンについて), 実測593 (ヘキシルアルコール, 中間体ケトンをその場でグリニア試薬により還元)。

実施例14~31に概略した手順に従って、表2に挙げる化合物を調製した。

表 2



実施例	R	選択された ^1H NMR (CD_3OD) データ
32	4-イソプロピルフェニル	7.64 (d, 2H, $J=8.0$ Hz), 7.33 (d, 2H, $J=8.0$ Hz), 4.80 (m, 1H), 2.95~2.70 (m, 7H), 1.22 (d, 6H, $J=6.7$ Hz)
33	4-ヨードフェニル, ビストリフルオロ酢酸塩	7.84 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 7.47 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 5.19 (dd, 1H, $J=10.1, 3.0$ Hz), 3.40~3.20 (m, 4H), 2.96 (m, 2H)
34	2-ナフチル	8.28 (s, 1H), 7.94 (m, 3H), 7.72 (dd, 1H, $J=8.7, 1.9$ Hz), 7.60 (m, 2H)
35	3-キノリニル, ビストリフルオロ酢酸塩	9.01 (d, 1H, $J=2.3$ Hz), 8.76 (d, 1H, $J=1.8$ Hz), 8.08 (d, 1H, $J=8.7$ Hz), 8.04 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.93 (m, 1H), 7.73 (m, 1H)
36	4-[(N-ヘキシル, N-メチル-アミノカルボニル)-アミノ]フェニル, ビストリフルオロ酢酸塩	5.12 (d, 1H, $J=8.7$ Hz), 3.40~3.10 (m, 6H), 2.99 (s, 3H), 2.95 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.31 (m, 6H), 0.88 (m, 3H)
37	4-(3-ヘキシル-2-イミダゾリジノン-1-イル)フェニル, ビストリフルオロ酢酸塩	5.15 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.40~3.15 (6H), 2.94 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.32 (m, 6H), 0.89 (m, 3H)

38	4-[(1-オキソヘプチル)-アミノ]フェニル, ビストリフルオロ酢酸塩	2.35 (tr, 2H, J=7.5 Hz), 1.65 (五重線, 2H, J=7.1 Hz), 1.32 (m, 6H), 0.892 (tr, 3H, J=6.8 Hz)
39	4-[(1-オキソ-4-フェニル-ブチル)アミノ]フェニル, ビストリフルオロ酢酸塩	7.34~7.25 (m, 4H), 7.15~ 7.05 (m, 5H), 2.71 (tr, 2H, J=7.7 Hz), 2.36 (tr, 2H, J=7.4 Hz), 1.96 (m, 2H)
40	4-[(プロポキシカルボニル)-アミノ]フェニル	4.07 (tr, 2H, J=6.6 Hz), 1.67 (六重線, 2H, J=7.0 Hz), 0.968 (tr, 3H, J=7.4 Hz)
41	4-[[[(フル-2-イルメチル)アミノ]カルボニル]アミノ]フェニル, ビストリフルオロ酢酸塩	7.40 (d, 1H, J=0.9 Hz), 6.32 (dd, 1H, J=2.9, 1.8 Hz), 6.23 (d, 1H, J=2.9 Hz), 4.34 (s, 2H)
42	4-[[[(2-フェニルエチル)アミノ]カルボニル]アミノ]フェニル, ビストリフルオロ酢酸塩	7.38~7.02 (m, 9H), 3.50~ 3.15 (m, 6H), 2.80 (m, 2H)
43	4-[[[(2-インドール-3-イルエチル)アミノ]カルボニル]アミノ]フェニル	7.58~7.53 (m, 3H), 7.42~ 7.30 (m, 4H), 7.08~6.94 (m, 7H), 3.48 (tr, 2H, J=6.9 Hz), 2.94 (tr, 2H, J=6.8 Hz)
44	4-[[[(オクチルアミノ)カルボニル]アミノ]フェニル, ビストリフルオロ酢酸塩	2.94 (m, 2H), 1.51 (tr, 2H, J=6.8 Hz), 1.30 (m, 10H), 0.884 (tr, 3H, J=6.9 Hz)
45	1-[(ヘキシルアミノ)カルボニル]インドリン-5-イル	7.83 (d, 2H, J=9.2 Hz), 7.48 (m, 2H), 3.92 (t, 2H, J=8.8 Hz), 3.1~3.2 (二つが重複している t, 4H), 1.54 (m, 2H), 1.30 (m, 6H), 0.90 (t, 3H, J=6.8 Hz)

46	1-[(オクチルアミノ)カルボニル]インドリン-5-イル	7.83 (d, 2H, J=9.2 Hz), 7.48 (m, 2H), 3.92 (t, 2H, J=8.8 Hz), 3.1~3.2 (二つが重複している t, 4H), 1.63 (m, 2H), 1.30 (m, 10H), 0.89 (t, 3H, J=6.9 Hz)
47	1-[(N-メチル-N-オクチルアミノ)カルボニル]-インドリン-5-イル	7.53 (m, 2H), 6.90 (d, 1H, J=8.3 Hz), 3.89 (t, 2H, J=8.4 Hz), 3.26 (t, 2H, J=7.6 Hz), 3.04 (t, 2H, J=8.4 Hz), 2.91 (s, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.27 (m, 10H), 0.87 (t, 3H, J=6.8)
48	1-(1-オキソノニル)インドリン-5-イル	7.49 (m, 2H), 8.09 (d, 1H, J=9.1), 4.04 (t, 2H, J=8.5), 3.07 (t, 2H, J=8.5), 2.41 (t, 2H, J=7.5), 1.62 (m, 2H), 1.30 (m, 10H), 0.88 (t, 3H, J=6.8)
49	1-(4-メチルチアゾール-2-イル)インドリン-5-イル	7.87 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.58 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.52 (d, 1H, J=2.0 Hz), 6.48 (s, 1H), 4.08 (t, 2H, J=8.7 Hz), 3.25 (t, 2H, J=8.7 Hz), 2.30 (s, 3H)
50	1-(4-オクチルチアゾール-2-イル)インドリン-5-イル	7.97 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.57 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.53 (d, 1H, J=2.0 Hz), 6.49 (s, 1H), 4.06 (t, 2H, J=8.8 Hz), 3.24 (t, 2H, J=8.8 Hz), 2.62 (t, 2H, J=7.5 Hz), 1.68 (m, 2H), 1.2~1.4 (m, 10H), 0.88 (t, 3H, J=7.0 Hz)
51	1-(4-エチル-5-メチルチアゾール-2-イル)インドリン-5-イル	7.87 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.54 (1H, dd, J=2.0, 8.5 Hz), 7.50 (d, 1H, J=2.0 Hz), 4.02 (t, 2H, J=8.7 Hz), 3.20 (t, 2H, J=8.7 Hz), 2.56 (q, 2H, J=7.7 Hz), 2.26 (s, 3H), 1.20 (t, 3H, J=7.7 Hz)

52	4-(3-オクチル-2-イミダゾリジノン-1-イル)フェニル	4.78 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.24 (t, 2H, 8Hz), 1.60~1.51 (m, 2H), 1.35~1.25 (m, 10H), 0.88 (t, 2H, 8Hz)
53	4-[3-(4,4,4-トリフルオロプロチル)-2-イミダゾリジノン-1-イル]フェニル, ビストリフルオロ酢酸塩	3.86 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.40~3.20 (m, 6H), 2.19 (m, 2H), 1.82 (五重線, J=7.9 Hz, 2H)
54	4-[3-(3-フェニルプロピル)-2-イミダゾリジノン-1-イル]フェニル, ビストリフルオロ酢酸塩	7.20 (m, 4H), 7.10 (m, 1H), 5.15 (dd, 1H, 9.6, 4Hz), 3.75 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.36~3.20 (m, 6H), 2.95~2.91 (m, 2H), 2.65 (t, 2H, 8Hz), 1.90 (qu, 2H, 8Hz)
55	4-[3-(4,4,5,5-ペンタフルオロペンチル)-2-イミダゾリジノン-1-イル]フェニル, ビストリフルオロ酢酸塩	3.87 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.40~3.20 (m, 6H), 2.14 (m, 2H), 1.86 (五重線, J=7.8 Hz, 2H)
56	4-[3-(2-シクロヘキシルエチル)-2-イミダゾリジノン-1-イル]フェニル, ビストリフルオロ酢酸塩	3.82 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 2.87~2.70 (m, 6H), 1.78~1.63 (m, 5H), 1.41 (五重線, 2H, J=7.2 Hz), 1.30~1.18 (m, 4H), 0.949 (m, 2H)
57	4-[3-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-2-イミダゾリジノン-1-イル]フェニル	7.19 (s, 4H), 4.79 (m, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.63 (t, 2H, 7.6Hz), 1.91~1.83 (m, 2H)
58	4-(3-ペンチル-2-イミダゾリジノン-1-イル)フェニル, ビストリフルオロ酢酸塩	3.82 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 1.57 (五重線, 2H, J=7.4 Hz), 1.39~1.28 (m, 4H), 0.916 (tr, 3H, J=7.1Hz)

59	4-[3-(3-シクロペンチルプロピル)-2-イミダゾリジノン-1-イル]フェニル	3. 81 (m, 2H), 3. 51 (m, 2H), 3. 23 (t, J=7. 3 Hz, 2H), 1. 78 (m, 3H), 1. 57 (m, 6H), 1. 33 (m, 2H), 1. 17 (m, 2H)
60	4-[3-(2-シクロペンチルエチル)-2-イミダゾリジノン-1-イル]フェニル, ビストリフルオロ酢酸塩	3. 83 (m, 2H), 3. 53 (m, 2H), 2. 94 (m, 2H), 1. 81 (m, 4H), 1. 65~1. 53 (m, 5H), 1. 16 (m, 2H)
61	4-[3-(3-シクロヘキシルプロピル)-2-イミダゾリジノン-1-イル]フェニル	3. 83 (m, 2H), 3. 51 (m, 2H), 3. 22 (t, J=7. 3 Hz, 2H), 1. 71 (m, 5H), 1. 56 (m, 2H), 1. 20 (m, 6H), 0. 88 (m, 2H)
62	4-[3-(2, 2-ジメチルヘキシル)-2-イミダゾリジノン-1-イル]フェニル	3. 82 (m, 2H), 3. 60 (m, 2H), 3. 03 (s, 2H), 1. 28 (m, 6H), 0. 93 (m, 3H), 0. 91 (s, 6H)
63	4-(3-ヘキシル-2-イミダゾロン-1-イル)フェニル	6. 93 (d, 1H, 4Hz), 6. 70 (d, 1H, 4Hz), 4. 79 (m, 1H), 3. 64 (t, 2H, 8Hz), 1. 71~1. 61 (m, 2H), 1. 35~1. 28 (m, 6H), 0. 91~0. 86 (m, 3H)
64	4-[3-(4, 4, 4-トリフルオロブチル)-2-イミダゾロン-1-イル]フェニル	6. 97 (d, 1H, 3Hz), 6. 73 (d, 1H, 3Hz), 3. 73 (t, 2H, 7Hz), 2. 23~2. 19 (m, 2H), 1. 98~ 1. 92 (m, 2H)
65	4-(3-オクチル-2-イミダゾロン-1-イル)フェニル	6. 93 (d, 1H, 4Hz), 6. 69 (d, 1H, 4Hz), 3. 64 (t, 2H, 7Hz), 1. 70~1. 63 (m, 2H), 1. 33~ 1. 23 (m, 10H), 0. 90~0. 85 (m, 3H)
66	4-[3-(3-シクロペンチルプロピル)-2-イミダゾロン-1-イル]フェニル	6. 93 (d, 1H, 3Hz), 6. 69 (d, 1H, 3Hz), 3. 63 (t, 2H, 7Hz), 1. 80~1. 47 (m, 11H), 1. 35~ 1. 29 (m, 2H), 1. 13~1. 02 (m, 2H)

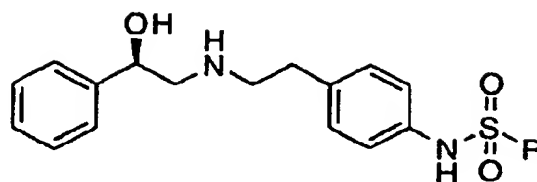
67	4-(2-オクチル-3-オキソ-[1,2,4]-トリアゾール-4-イル)フェニル	8.25 (s, 1H), 3.79 (t, 2H, 7 Hz), 1.80~1.70 (m, 2H), 1.36~1.25 (m, 10H), 0.91~0.86 (m, 3H)
68	4-(4-ヘキシル-5-テトラゾロン-1-イル)フェニル	3.98 (t, 2H, J=7.1 Hz), 2.9~2.7 (m, 6H), 1.82 (q, 2H, J=7 Hz), 1.4~1.27 (m, 6H), 0.89 (t, 3H, J=7 Hz)
69	4-(4-オクチル-5-テトラゾロン-1-イル)フェニル	3.98 (t, 2H, J=7.1 Hz), 2.9~2.7 (m, 6H), 1.83 (m, 2H), 1.4~1.2 (m, 10H), 0.87 (t, 3H, J=7 Hz)
70	4-[(3-シクロペンチルプロピル)-5-テトラゾロン-1-イル]フェニル	3.97 (t, 2H, J=7.1 Hz), 2.9~2.7 (m, 9H), 1.9~1.7 (m, 5H), 1.6 (m, 1H), 1.5 (m, 1H), 1.37 (m, 2H), 1.07 (m, 1H)
71	4-(2-ペンチルオキサゾール-5-イル)フェニル	7.48 (s, 1H), 4.82 (m, 1H), 2.92~2.70 (m, 8H), 1.80 (m, 2H), 1.39 (m, 4H), 0.92 (m, 4H)
72	4-(2-オクチルオキサゾール-5-イル)フェニル	7.52 (s, 1H), 5.09 (m, 1H), 3.01~2.82 (m, 8H), 1.77 (m, 2H), 1.37~1.27 (m, 10H), 0.87 (m, 1H)
73	4-[2-(2-シクロペンチルエチル)オキサゾール-5-イル]フェニル	7.52 (s, 1H), 4.80 (m, 1H), 2.94~2.70 (m, 8H), 1.79 (m, 5H), 1.62 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.12 (m, 2H)
74	4-[(4-エチル-5-メチルチアゾール-2-イル)アミノ]フェニル	7.62 (d, 2H, J=9 Hz), 7.58 (d, 2H, J=9 Hz), 2.53 (q, 2H, J=7.5 Hz), 2.23 (s, 3H), 1.18 (t, 3H, J=7.5 Hz)
75	4-[(4,5,6,7-テトラヒドロベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]フェニル	7.54 (d, 2H, J=9 Hz), 7.48 (d, 2H, J=9 Hz), 2.54 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 1.75 (m, 4H)

76	4-(2-ヘキシルイミダゾール-4-イル) フェニル	7.75 (s, 1H), 5.04 (m, 1H), 3.29~3.20 (m, 4H), 2.97~2.90 (m, 4H), 1.82 (m, 2H), 1.40~1.30 (m, 6H), 0.9 (m, 3H)
77	4-(1-メチル-2-オクチルイミダゾール-5-イル) -フェニル	7.92 (s, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.84 (s, 3H), 3.48~3.25 (m, 4H), 3.05~2.95 (m, 4H), 1.80 (m, 2H), 1.50~1.26 (m, 10H), 0.89 (m, 3H)
78	4-[1-メチル-2-(2-シクロペンチルエチル)-イミダゾール-5-イル] フェニル	7.41 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.96~2.68 (m, 8H), 1.90~1.79 (m, 9H), 1.16 (m, 2H)
79	4-[1-メチル-2-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-イミダゾール-5-イル] フェニル	7.40 (s, 1H), 7.10~6.95 (m, 4H), 4.91 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.0 (bs, 4H)
80	4-(5-ペンチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-3-イル) フェニル	2.96 (t, 2H, J=7.6 Hz), 1.84 (t, 2H, J=7.4 Hz), 1.39 (m, 4H), 0.92 (t, 3H, J=7.1)
81	4-[5-(2-シクロペンチルエチル)-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-3-イル] フェニル	2.98 (t, 2H, J=7.5 Hz), 1.84 (m, 5H), 1.70~1.50 (m, 4H), 1.16 (m, 2H)
82	4-(5-ヘキシル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-3-イル) フェニル	2.96 (t, 2H, J=7.5 Hz), 1.84 (五重線, 2H, J=7.4 Hz), 1.48~1.28 (m, 6H), 0.90 (t, 3H, J=7.0 Hz)
83	4-(5-ヘプチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-3-イル) フェニル	2.96 (t, 2H, J=7.5 Hz), 1.84 (五重線, 2H, J=7.0 Hz), 1.46~1.26 (m, 8H), 0.89 (t, 3H, J=6.9 Hz)

84	4-(5-ヘキシルチオ-[1, 2, 4]-トリアゾール-3-イル)フェニル	3. 11 (t, 2H, J=7. 3 Hz), 2. 98~2. 84 (m, 4H), 2. 76 (t, 2H, J=7. 3 Hz), 1. 65 (q, 2H, J=7. 3 Hz), 1. 37 (q, 2H, J=7. 1 Hz), 1. 28~1. 23 (m, 4H), 0. 84 (t, 3H, J=6. 9 Hz)
85	4-[[4-(4-プロピルピペリジン-1-イル)-1, 1-ジオキソ-[1, 2, 5]-チアジアゾール-3-イル]アミノ]フェニル	8. 84 (s, 1H), 8. 75 (d, 1H, J=5. 07 Hz), 8. 46 (d, 1H, J=8 Hz), 7. 15および7. 08; それぞれ (d, 2H, J=8 Hz), 0. 92 (t, 3H, J=7 Hz)
86	4-[[4-ヘキシルメチルアミノ)-1, 1-ジオキソ-[1, 2, 5]-チアジアゾール-3-イル]アミノ]フェニル	7. 15 (d, 2H, J=8. 5 Hz), 7. 12 (d, 2H, J=8. 5 Hz), 5. 19 (dd, 1H, 3. 1 Hz, 9 Hz), 2. 93 (m, 2H), 0. 90 (t, 3H, 6. 8 Hz)
87	4-[[4-ヘプチルメチルアミノ)-1, 1-ジオキソ-[1, 2, 5]-チアジアゾール-3-イル]アミノ]フェニル	7. 16 (d, 2H, J=8. 8 Hz), 7. 11 (d, 2H, J=8. 8 Hz), 5. 01 (dd, J=3. 2 Hz, 9 Hz), 2. 92 (m, 2H), 1. 68 (m, 2H)
88	4-(1-オクチル-2, 4-イミダゾリジンシオン-3-イル)フェニル	4. 09 (s, 2H), 3. 41 (t, 2H, 7 Hz), 1. 65~1. 56 (m, 2H), 1. 30~1. 25 (m, 10H), 0. 91~0. 86 (m, 3H)
89	4-[3-(3-ニトロフェニル)-5-ピラゾロン-1-イル]フェニル	8. 55 (t, 1H, 1. 9 Hz), 8. 47 (d, 1H, J=2. 0 Hz), 8. 37 (dd, 1H, J=3. 2 Hz), 8. 14 (d, 2H, J=8. 9 Hz), 8. 08 (t, 2H, J=8. 5 Hz), 7. 74 (d, 3H, J=8. 9 Hz), 7. 56 (t, 1H, J=8. 0 Hz), 7. 33 (dd, 1H, J=4. 8 Hz), 7. 04 (dd, 4H, J=6. 6 Hz), 4. 75 (t, 1H, J=2. 1 Hz), 2. 83~2. 69 (m, 6H)

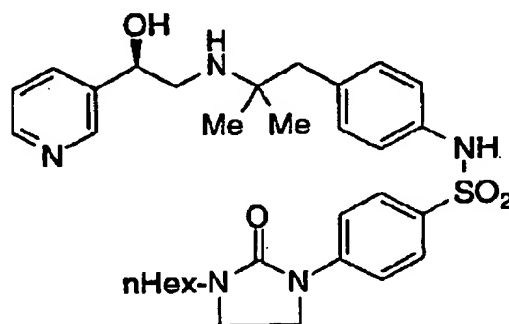
市販の(R)-スチレンエポキシドから出発し、実施例17、18および25に概略された手順に従って表3に挙げる化合物を調製した。

表 3



実施例	R	選択された ^1H NMR (CD_3OD) データ
90	4-ヨードフェニル, トリフルオロ酢酸塩	7.84 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 7.45 (d, 2H, $J=8.5$ Hz)
91	2-ナフチル, トリフルオロ酢酸塩	8.31 (s, 1H), 7.96~7.90 (m, 3H), 7.74 (dd, 1H, $J=1.8$, 8.7 Hz), 7.63 (t, 1H), 7.58 (t, 1H)
92	3-キノリニル, トリフルオロ酢酸塩	9.01 (d, 1H, $J=2.2$ Hz), 8.75 (d, 1H, $J=2.1$ Hz), 8.07 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 8.03 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 7.92 (t, 1H, $J=7.0$ Hz), 7.72 (t, 1H, $J=7.1$ Hz)

実施例 93



(R)-N-[4-[2-[2-ヒドロキシ-2-(ピリジン-3-イル)エチル]アミノ]-2-メチルプロピル]フェニル]-4-(3-ヘキシル-2-イミダゾリジノン-1-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例16からのピリジンエポキシド (160mg, 1.32mmol) およ

び J. Biol. Chem. 1981, 256, 11944~50 に従って調製した 4-アミノ- α , α -ジメチルフェネチルアミン (1.2 g, 7.3 mmol) のメタノール (8 ml) 中溶液を還流下に 16 時間温めた。冷却後、反応混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, 95 : 5 CH₂Cl₂ : 10% NH₄OH / CH₃OH) により精製して生成物 23 mg (0.080 mmol)

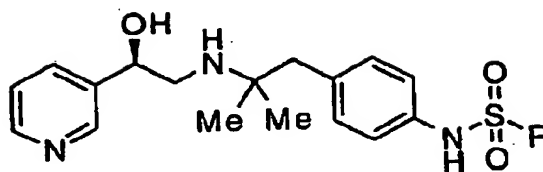
o 1) を油状物として得た。

前記生成物 (18 mg, 0.063 mmol) を CH₂Cl₂ (1 ml) およびピリジン (0.05 ml) に溶解した。得られる溶液を 0℃ に冷却し、4-(3-ヘキシル-2-イミダゾリジノン-1-イル) ベンゼンスルホニルクロライド (22 mg, 0.063 mmol) で処理した。混合物を 0℃ で 20 時間攪拌し、次にフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, 95 : 5 CH₂Cl₂ : 10% NH₄OH / CH₃OH) により精製して所望の生成物 (21 mg, 0.035 mmol) を油状物として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ 8.53 (s, 1H), 8.44 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.83 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.63 (m, 4H), 7.40 (dd, 1H, J = 5.0, 7.9), 6.98 (m, 4H), 4.72 (dd, 1H, J = 4.0, 8.4), 3.80 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.22 (t, 2H, J = 7.2), 2.78 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.31 (m, 6H), 1.01 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.89 (m, 3H)。

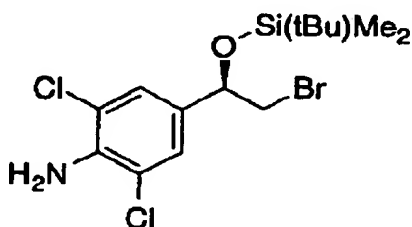
前述の概略手順に従って表 4 に挙げる化合物を調製した。

表 4



実施例	R	選択された ^1H NMR (CD_3OD) データ
94	4-ヨードフェニル	7.82 (d, 2H, $J=8.6$), 7.42 (d, 2H, $J=8.6$)
95	4-[[(ヘキシルアミノ) カルボニル] アミノ] フェニル	7.55 (d, 2H, $J=8.8$), 7.42 (d, 2H, $J=8.8$), 3.11 (t, 2H, $J=7.0$), 1.49 (m, 2H), 1.30 (m, 6H), 0.89 (m, 3H)

実施例 96



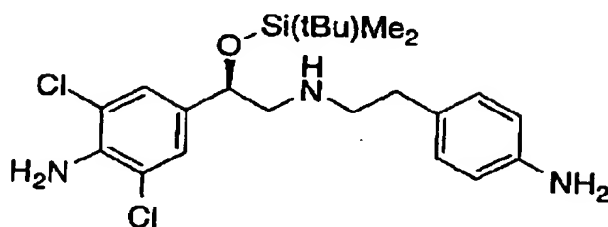
(R) - 4 - アミノ - α - (ブロモメチル) - 3, 5 - ジクロロベンゼンメタノール, ジメチル - 1, 1 - ジメチルエチルシリルエーテル

t-ブチルジメチルシリルクロライド (1.67 g, 11.1 mmol) の DMF (15 ml) 中溶液を、(R) - 4 - アミノ - α - (ブロモメチル) - 3, 5 - ジクロロベンゼンメタノール (2.1 g, 7.4 mmol, ジュキンス (Jenkins) らの欧州特許出願 0 460 924 を参照) およびイミダゾール (0.75 g, 11.1 mmol) の DMF (6 ml) 中溶液に、氷-水浴を冷却しながら攪拌下、ゆっくりと添加した。室温で3時間攪拌した後、反応混合液を水 (300 ml) に注ぎ、生成物をエーテルで抽出した。有機相を飽和重炭酸ナトリウム水溶液、ブラインで洗い、乾燥 (MgSO_4) し、蒸発により乾燥させた。粗生成物をシリカ (95/5 ヘキサン/酢酸エチル) で精製して表記化

合物 (2.73 g, 93%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.14 (s, 2H), 4.67 (dd, 1H, $J=2.1, 6.4$ Hz), 3.33 (m, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.89 (s, 6H)。

実施例 97

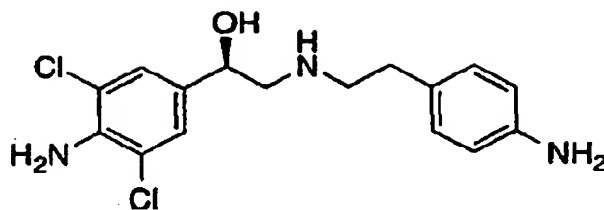


(R)-N-[2-[4-(アミノフェニル)エチル]-2-[(ジメチル-1,1-ジメチルエチルシリル)オキシ]-2-(4-アミノ-3,5-ジクロロフェニル)エチルアミン

実施例96からのO-TBDMSプロモ化合物 (2.73 g, 6.86 mmol) を CH_3CN (50 ml) に溶解し、4-アミノフェネチルアミン (1.86 g, 13.72 mmol) を添加し、続いてN, N'-ジイソプロピルエチルアミン (3.58 ml, 20.6 mmol) およびナトリウムヨード (1.03 g, 6.86 mmol) を添加した。48時間加熱還流した後、反応混合物を濃縮し、残渣をシリカによるクロマトグラフィー (50/50 酢酸エチル/ヘキサン) にかけて表記化合物 (2.3 g, 75%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.08 (s, 2H), 6.94 (AA', 2H, $J=8.4$ Hz), 6.60 (BB', 2H, $J=8.4$ Hz), 4.63 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.53 (br s, 2H), 2.87~2.60 (m, 6H), 0.80 (s, 9H), -0.03 (s, 6H)。

実施例 98



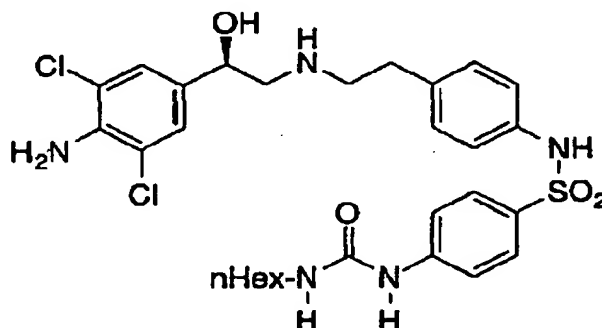
(R) -N- [2- [4- (アミノフェニル) エチル] -2-ヒドロキシ-2-
(4-アミノ-3, 5-ジクロロフェニル) エチルアミン

実施例97からのシリル化合物 (2.2 g, 4.8 mmol) のTHF (20 ml) 中溶液に、攪拌下、室温でテトラブチルアンモニウムフルオリド (1.0 MのTHF溶液10 ml) を一度に加えた。室温で2時間攪拌した後、反応混合物を濃縮

し、シリカによるクロマトグラフィー (10/90 CH₃OH/CH₂Cl₂) にかけて表記化合物 (1.59 g, 97%) を得た:

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.15 (s, 2H), 6.92 (AA', 2H, J=8.3 Hz), 6.60 (BB', 2H, J=8.3 Hz), 4.58 (m, 1H), 2.83~2.65 (m, 6H)。

実施例 99



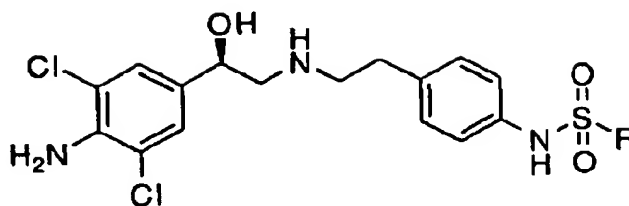
(R) -N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (4-アミノ-3, 5-ジ
クロロフェニル) エチル] アミノ] エチル] -フェニル] -4- (ヘキシルアミ
ノカルボニルアミノ) ベンゼンスルホンアミド

実施例18および25に概略された手順に従って、実施例98からのアニリン誘導体から表記化合物を調製した。

NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.57 (AA', 2H, J=2.7 Hz), 7.42 (BB', 2H, J=2.7 Hz), 7.16 (s, 2H), 7.04 (AA', 2H, J=2.0 Hz), 7.00 (BB', 2H, J=2.0 Hz), 4.58 (t, 1H, J=7.1 Hz), 3.14 (t, 1H, J=7.0 Hz), 2.80 (m, 2H), 2.73 (m, 4H), 1.49 (m, 2H), 1.32 (m, 6H), 0.90 (t, 3H, J=6.7 Hz). ESI MS m/z 622 (M).

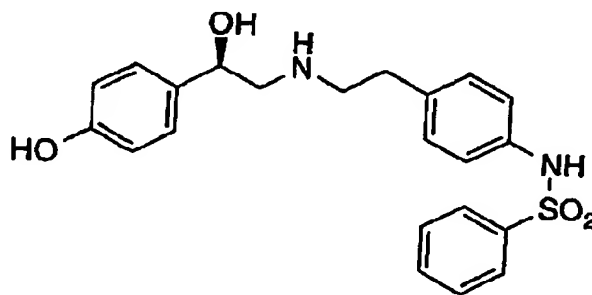
実施例96～99に概略された手順に従って、表5に挙げる化合物を調製した。

表 5



実施例	R	選択された ^1H NMR (CD_3OD) データ
100	1-[(オクチルアミノ)カルボニル]-インドリン-5-イル	7.82 (d, 1H, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.47 (m, 2H), 3.93 (t, 2H, $J=9.0\text{ Hz}$), 3.18 (m, 4H), 1.53 (m, 2H), 1.31 (m, 10H), 0.88 (t, 3H, $J=7.1\text{ Hz}$)
101	4-(3-ヘキシル-2-イミダゾリジノン-1-イル)フェニル	7.68~7.60 (AA' BB', 4H), 3.82 (t, 2H, $J=6.2\text{ Hz}$), 3.52 (t, 2H, $J=6.2\text{ Hz}$), 3.30 (t, 2H, $J=6.0\text{ Hz}$), 1.54 (m, 2H), 1.31 (m, 6H), 0.89 (t, 3H, $J=6.0\text{ Hz}$)
102	4-(3-オクチル-2-イミダゾリジノン-1-イル)フェニル	7.65~7.60 (AA' BB', 4H), 3.82 (t, 2H, $J=6.2\text{ Hz}$), 3.52 (t, 2H, $J=6.2\text{ Hz}$), 3.29 (t, 2H, $J=6.0\text{ Hz}$), 1.54 (m, 2H), 1.30 (m, 10H), 0.87 (t, 3H, $J=6.1\text{ Hz}$)

実施例 103



(R) -N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (4-ヒドロキシフェニル)
] エチル] アミノ] エチル] フェニル] -ベンゼンスルホンアミド

4-アミノフェネチルアルコール 5 g の DMF 50 ml 中溶液を、*t*-ブチルジメチルシリルクロライド (TBDMSCl) 5.5 g およびイミダゾール 2.5 g で室温において一晩かけてシリル化した。塩化アンモニア水溶液での処理に続いて生成物を抽出することにより O-TBDMSE ーテル 6.6 g を得た。このアニリン誘導体を次にピリジン-ジクロロメタン中、ベンゼンスルホンクロライドにカップリングして、クロマトグラフィーによる精製後に 80% を越える収率でスルホンアミドを得た。スルホンアミドの TBDMSCl 基を、室温においてメタノール性 HCl により 30 分間除去した。粗アルコール

ルをアセトン中、ジョーンズ試薬により酸化して対応するカルボン酸を得た (室温で 30 分間、酢酸エチル抽出)。

(R) -オクトパミン 180 mg および得られた 4-N-ベンゼンスルホンアミドフェニル酢酸 300 mg の DMF 7 ml 中溶液に、トリエチルアミン 0.5 ml およびベンゾトリアゾリル-N-オキシートリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート 490 mg を添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、シリカゲルによるクロマトグラフィーにおいて 95 : 5 クロロホルム-メタノールで溶離することにより精製アミド 322 mg を得た。

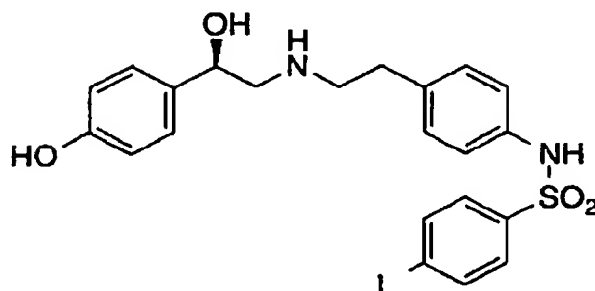
このアミド 220 mg の 1.0 M ボラン-THF 13 ml 中溶液を、アルゴン雰囲気下に 2 時間還流し、続いて N, N-ジメチルアミノエタノール 3 ml を添加し、さらに 1 時間還流した。溶媒および過剰の揮発成分を減圧下に除去し、残留固体をアセトン中に取り、シリカゲルによる PLC (9 : 1 酢酸エチル : メタノール) により精製して表記化合物 61 mg を得た。

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.73 (d t, 2H, $J=2.1, 8.2$ Hz), 7.53 (t t, 1H,

$J=1.4, 7.6$ Hz), 7.44 (t, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.18 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.05 (AB q, 4H, $J_{ab}=8.5$ Hz)

z), 6.76 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 4.75 (dd, 1H, $J=7.5, 7.6$ Hz), 3.05~2.90 (m, 4H), 2.81 (t, 2H, $J=7.6$ Hz)。マススペクトル; 計算値412.5, 実測値413.2。

実施例 104



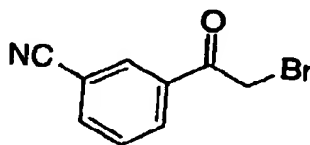
(R)-N-[4-[2-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ]エチル]フェニル]-4-ヨードベンゼンスルホンアミド

実施例103に概略した手順に従って、表記化合物を調製した。

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.77 (d,

2H, $J=8.5$ Hz), 7.43 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 7.15 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 7.02 (ABq, 4H, $J_{ab}=8.7$ Hz), 6.75 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 4.67 (dd, 1H, $J=4.4, 6.6$ Hz), 2.90~2.66 (m, 6H)。マススペクトル; 計算値538.4, 実測値538.9。

実施例 105



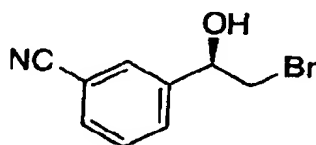
3-(2-ブロモアセチル)ベンゾニトリル

3-アセチルベンゾニトリル1.02g (7.04mmol)のエチルエーテル70ml中溶液に、ジブロモバルビツル酸1.02g (3.52mmol, 0

5当量)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。得られた白色スラリーを濾過し濾液を濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 20%酢酸エチル/ヘキサン)で精製することにより表記化合物1.28g(81%)を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (t, 1H, $J=1.4$ Hz), 8.20 (td, 1H, $J=1.5, 8.0$ Hz), 7.87 (dd, 1H, $J=1.3, 7.8$ Hz), 7.64 (t, 1H, $J=7.9$ Hz), 4.40 (s, 2H)。

実施例 106



(R)- α -ブロモメチルー3-シアノフェニルメタノール

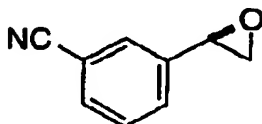
(R)-テトラヒドロ-1-メチルー3,3-ジフェニルー1H,3H-ピロロ[1,2-c][1,3,2]オキシアザボロルーボラン(R-OAB触媒) 181mg(0.623mmol)のTHF 6ml中懸濁液に、0℃で、THF中1Mのボラン溶液6.24ml(6.24mmol)を滴下した。得られた透明溶液を5分間攪拌し、次に実施例105からのプロモケトン1.27g(5.67mmol)のTHF 6ml中溶液を1時間かけてゆっくりと添加した。反応液を30分間以

上攪拌した後、メタノール6mlを滴下することによりクエンチし濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 20~25%酢酸エチル/ヘキサン)で精製することにより表記化合物944mg(74%)を透明油状物として得、それを結晶化した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, 1H, $J=1.5$ Hz), 7.62-7.60 (m, 2H), 7.48 (t, 1H, $J=7.7$

H z), 4.95 (dd, 1H, $J=3.4, 8.4$ Hz), 3.63 (dd, 1H, $J=3.4$ Hz), 3.49 (dd, 1H, $J=8.4$ Hz)。

実施例 107



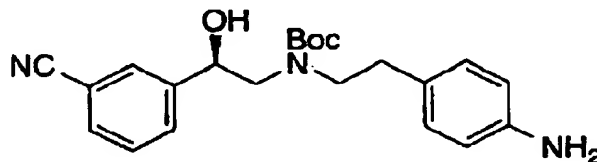
(R) - (3-シアノフェニル) オキシラン

実施例106からのプロモヒドリン937mg (4.14mmol) のメタノール8ml中溶液に、炭酸カリウム601mg (4.35mmol, 1.05当量) を添加した。反応混合

物を室温で7時間攪拌した。それを次に酢酸エチルで希釈し、水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, 20%酢酸エチル/ヘキサン) で精製することにより表記化合物573mg (95%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.59–7.55 (m, 2H), 7.49 (dd, 1H, $J=1.6, 7.9$ Hz), 7.44 (t, 1H, $J=7.7$ Hz), 3.87 (dd, 1H, $J=2.5, 4.0$ Hz), 3.17 (dd, 1H, $J=4.1, 5.5$ Hz), 2.74 (dd, 1H, $J=2.5, 5.4$ Hz)。

実施例 108



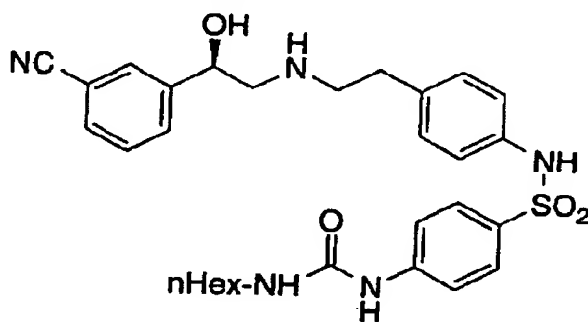
(R) - N - [2 - [4 - (アミノフェニル) エチル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - シアノフェニル) エチルカルバミン酸 1, 1 - ジメチルエチルエステル

実施例17および18に概略された手順に従って、実施例107からのエポキ

シドから表記化合物を調製した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58–7.52 (br m, 3H), 7.41 (t, 1H, $J=7.5$ Hz), 6.89 (br d, 2H, $J=7.6$ Hz), 6.65 (br d, 2H, $J=7.8$ Hz), 4.82 (br dd, 1H, $J=2.7, 7.9$ Hz), 3.42~3.05 (br m, 4H), 2.75~2.55 (br m, 2H)。

実施例 109

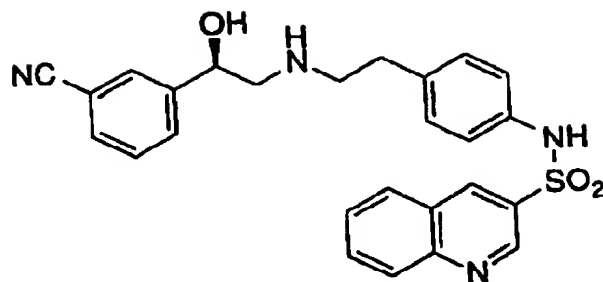


(R) -N-[4-[2-[2-(3-シアノフェニル)エチル]アミノ]エチル]フェニル]-4-(ヘキシルアミノカルボニルアミノ)ベンゼンスルホンアミド

実施例25に概略された手順に従って、実施例108からのBocアニリン誘導体から表記化合物を調製した。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.70 (s, 1H), 7.63–7.57 (m, 4H), 7.48 (t, 1H, $J=7.7$ Hz), 7.43 (d, 2H, $J=8.9$ Hz), 7.06 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 6.99 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 4.77 (dd, 1H, $J=3.9, 8.5$ Hz), 3.15 (t, 2H, $J=7.0$ Hz), 2.86~2.69 (m, 6H), 1.49 (br m, 2H), 1.31 (br m, 6H), 0.90 (br t, 3H)。

実施例 110



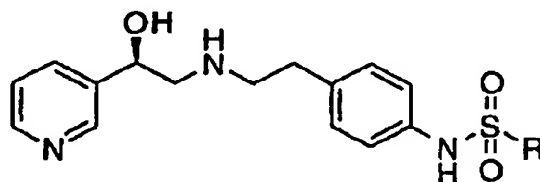
(R) -N- [4- [2- [[2-ヒドロキシ-2- (3-シアノフェニル) エチル] アミノ] エチル] フェニル] -3-キノリンスルホンアミド

実施例25に概略された手順に従って、実施例108からのBocアニリン誘導体および3-キノリンスルホニルクロライドから表記化合物を調製した。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.02 (d, 1H, $J=2.3$ Hz), 8.68 (d, 1H, $J=1.9$ Hz), 8.06 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 8.02 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.90 (dd, 1H, $J=1.4, 7.0, 8.4$ Hz), 7.72~7.69 (m, 2H), 7.62~7.58 (m, 2H), 7.47 (t, 1H, $J=7.7$ Hz), 7.07 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 7.03 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 4.76 (dd, 1H, $J=4.0, 8.5$ Hz), 2.85~2.68 (m, 6H)。

実施例14~31に概略された手順に従って、表6に挙げる化合物を調製した。

表 6



実施例	R	選択された ^1H NMR (CD_3OD) データ
111	4-(3-ヘキシル-2,4-イミダゾリジンジオン-1-イル)フェニル	4.40 (s, 2H), 3.54 (m, 2H), 1.68~1.59 (m, 2H), 1.37~ 1.28 (m, 6H), 0.91 (m, 3H)
112	4-(3-オクチル-2,4-イミダゾリジンジオン-1-イル)フェニル	4.40 (s, 2H), 3.52 (m, 2H), 1.68~1.59 (m, 2H), 1.38~ 1.23 (m, 10H), 0.89 (m, 3H)
113	4-[2-(4-シクロヘキシルブチル)-オキサゾール-5-イル]フェニル, 三塩酸塩	7.66 (s, 1H), 5.35 (m, 1H), 3.22~3.32 (m, 5H), 2.95 (m, 2H), 2.90 (t, $J=6.5\text{ Hz}$, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.69 (m, 5H), 1.45 (m, 2H), 1.24 (m, 6H), 0.89 (m, 2H)
114	4-[2-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-オキサゾール-5-イル]フェニル	7.49 (s, 1H), 7.2 (m, 2H), 6.99 (m, 2H), 4.90 (m, 1H), 3.05 (m, 4H), 2.70~2.85 (m, 6H)
115	4-[2-(3-シクロペンチルプロピル)-オキサゾール-5-イル]フェニル	7.51 (s, 1H), 4.90 (m, 1H), 2.65~2.90 (m, 8H), 1.80 m, 5H), 1.46~1.62 (m, 4H), 1.05 (m, 2H)

116	4-(4-ヘキシル-3-オキソ-[1, 2, 4]-トリアゾール-2-イル) フェニル	8.04 (s, 1H), 3.69 (m, 2H), 1.78~1.69 (m, 2H), 1.39~1.28 (m, 6H), 0.90 (m, 3H)
117	4-(4-オクチル-3-オキソ-[1, 2, 4]-トリアゾール-2-イル) フェニル	8.03 (s, 1H), 3.69 (m, 2H), 1.77~1.69 (m, 2H), 1.38~1.25 (m, 10H), 0.89 (m, 3H)
118	4-(4-ヘプチル-5-メチル-[1, 2, 3]-トリアゾール-2-イル) フェニル	2.28 (s, 3H), 1.67 (t, 2H, J=6.9 Hz), 1.36~1.34 (m, 4H), 1.31~1.29 (m, 2H), 1.18 (d, 4H, J=2.5 Hz), 0.88 (t, 3H, J=7.0 Hz)

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 95/04956

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER			
IPC 6	C07D213/30	C07D413/12	C07D401/12
	C07D417/12	C07D209/08	C07D233/36
	A61K31/47	A61K31/18	
	C07D417/14	C07C311/21	
	C07D215/36	A61K31/44	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC			
B. FIELDS SEARCHED			
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)			
IPC 6	C07D	C07C	A61K
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched			
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)			
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages		Relevant to claim No.
X, P	EP-A-0 611 003 (MERCK & CO INC) 17 August 1994 see the whole document ---		1-17
A	EP-A-0 091 749 (BEECHAM GROUP PLC) 19 October 1983 see the whole document -----		1-17
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.			
* Special categories of cited documents :			
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report	
4 August 1995		11. 08. 95	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5813 Patentlaan 2 NL - 2280 11V Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Bosma, P	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 information on patent family members

 Inter nal Application No
PCT/US 95/04956

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0611003	17-08-94	AU-B- 5498694 CA-A- 2114712 JP-A- 7010827 WO-A- 9418161	29-06-95 10-08-94 13-01-95 18-08-94
EP-A-0091749	19-10-83	JP-A- 58185554	29-10-83

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	
A 6 1 K 31/44	A A U	9454-4C	A 6 1 K 31/44	A A U
	A D P	9454-4C	31/445	A D P
	A C N	9454-4C	31/47	A C N
C 0 7 D 213/38		9164-4C	C 0 7 D 213/38	
213/73		9164-4C	213/73	
215/36		7019-4C	215/36	
261/20		9639-4C	261/20	
263/32		9639-4C	263/32	
271/06		9639-4C	271/06	
401/12	2 0 9	9159-4C	401/12	2 0 9
	2 3 1	9159-4C		2 3 1
	2 3 3	9159-4C		2 3 3
	2 4 9	9159-4C		2 4 9
	2 5 7	9159-4C		2 5 7
413/12	2 1 3	9159-4C	413/12	2 1 3
417/14	2 0 9	9053-4C	417/14	2 0 9
	2 1 1	9053-4C		2 1 1
471/04	1 0 1	9283-4C	471/04	1 0 1

// C 0 7 M 7:00

(31)優先権主張番号 404, 566

(32)優先日 1995年3月21日

(33)優先権主張国 米国 (US)

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M C, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(KE, MW, SD, SZ, UG), AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, C Z, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KG, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, S K, TJ, TT, UA, US, UZ

(72)発明者 ネイラー, エリザベス・エム
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・
07065、ローウエイ、イースト・リンカー
ン・アベニュー・126

(72)発明者 オク, ドン
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・
07065、ローウエイ、イースト・リンカー
ン・アベニュー・126

(72)発明者 ウエーバー, アン・イー
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・
07065、ローウエイ、イースト・リンカー
ン・アベニュー・126

(72)発明者 シー, トーマス
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・
07065、ローウエイ、イースト・リンカー
ン・アベニュー・126

(72)発明者 オク, ヒュン
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・
07065、ローウエイ、イースト・リンカー
ン・アベニュー・126